

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Ensayo clínico aleatorizado, enmascarado y controlado con placebo del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor como tratamiento a corto plazo en migraña crónica: datos clínicos y algométricos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángel Aledo Serrano

Directora

María Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, ENMASCARADO Y CONTROLADO CON PLACEBO
DEL BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIO OCCIPITAL MAYOR COMO TRATAMIENTO A
CORTO PLAZO EN MIGRAÑA CRÓNICA: DATOS CLÍNICOS Y ALGOMÉTRICOS**

DOCTORANDO: Dr. Ángel ALEDO SERRANO

DIRECTORA DE TESIS: Prof. María Luz CUADRADO PÉREZ

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, ENMASCARADO Y CONTROLADO CON PLACEBO
DEL BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIO OCCIPITAL MAYOR COMO TRATAMIENTO
A CORTO PLAZO EN MIGRAÑA CRÓNICA: DATOS CLÍNICOS Y ALGOMÉTRICOS

DOCTORANDO: Dr. **Ángel ALEDO SERRANO**

DIRECTORA DE TESIS: Prof. **María Luz CUADRADO PÉREZ**

Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

MADRID, Septiembre de 2017

A mis raíces, el origen de mis ideales, el aprendizaje de lo que es amar; *mis padres*.

A mi primera y mejor amiga; *mi hermana*.

Al motivo y nutrición continua de mi vocación; *mis pacientes*.

“Más allá de los estrechos límites del «diagnóstico», entramos en una región de ambigüedad semántica en donde la definición del término migraña se estira hasta romperse. En el centro, por así decirlo, podemos situar la migraña común, clara e indiscutible. A su alrededor colocamos los equivalentes de la migraña, polimorfos en sus manifestaciones, y que representan diversas disecciones, descomposiciones y aglomerados de distintos componentes de la migraña. Más allá, debemos reconocer una penumbra de reacciones aliadas y semejantes que, llegado el caso, pueden valer por una migraña.

Partiendo de un centro compacto y claramente definido, la migraña se difumina hasta sumergirse en un inmenso territorio que la rodea, sembrado de fenómenos aliados. Las únicas fronteras que existen son aquellas que nos vemos obligados a adoptar en aras de la claridad nosológica y la acción clínica. Somos nosotros quienes construimos dichas fronteras y límites, por otra parte ausentes en la materia misma.”

Oliver Sacks, 1992

AGRADECIMIENTOS

María Luz Cuadrado Pérez ha sido el auténtico germen, impulso y motivación para que me convierta en doctor. Para ella no fue suficiente con cambiar el pronóstico de mi periodo de residencia. No le bastó con hacerme valer, y hacerme sentir válido. No paró tras instigar la maduración clínica y académica de mi *Peter Pan*. Ni le valió con preocuparse de manera sincera por mi futuro, por lo que podía ser más adecuado para mi carrera profesional. Tampoco se quedó tranquila con abrirme las puertas de la ciencia (de la ciencia bien hecha). Todo esto no fue suficiente para ella. Además, se convirtió en mi amiga, alimentando una suerte de relación única de respeto y admiración mutua, entre aprendiz y mentor, que nunca había vivido, y que me parece complicado volver a vivir. ML supone gran parte de la letra y la música de este trabajo, y el cofactor indispensable para mi funcionamiento científico hasta hoy. Gracias.

Pero muchas otras personas están, de manera directa o indirecta, detrás de este proyecto de investigación que comenzó hace más de cuatro años. Patricia Navarro fue la compañera de andanzas indispensable al inicio. Su ilusión y compañerismo fueron determinantes para que me animara a proseguir el camino. Cristina Fernández es la causa del empaque estadístico del trabajo. El resto de la Unidad de Cefaleas, especialmente Jesús Porta con su apoyo y enseñanzas tan próximas y valiosas desde mi R2, y el equipo de enfermería (sobre todo Mercedes), pusieron la logística necesaria. César Fernández de las Peñas ha sido en gran parte *alma mater* del diseño de este estudio y Juan Antonio Pareja, el mentor de mi mentora. Gracias también.

Sin algunos de mis compañeros este estudio tampoco habría sido posible. Inés González participó activamente en el reclutamiento de buena parte de la muestra. La camada de residentes del Clínico, especialmente Aida Orviz, Álvaro Gutiérrez, Belén Abarrategui, Héctor García Moreno, Justino Jiménez y Marta Fernández Matarrubia han supuesto un apoyo indispensable, en amistad y en ciencia, para que haya llegado hasta aquí.

Antonio Gil-Nagel me devolvió la ilusión por la vocación médica en el crítico periodo posterior a la residencia, y me dio la oportunidad de dedicarme a la materia que más me ha fascinado desde que estudié neurología en la universidad. Él, junto a Rafael Toledano e Irene García Morales (una de las grandes culpables de mi *neurodesarrollo*, tanto en la primera como en la segunda etapa) se han convertido en mi familia laboral, y en un espejo en el que mirarme.

Jaime Campos y Borja Ruiz fueron mis primeros jefes, y a través de ellos me introduje en el mundo laboral. Sus enseñanzas en un periodo tan precoz como trabajador me han marcado, y su dinamismo, actitud emprendedora y amistad han supuesto siempre un acicate en mi corta carrera. Buena parte de lo que soy hoy, tanto en mi enfoque del trabajo como en la pasión por la docencia, se lo debo a ellos y al resto de la academia AMIR.

También me gustaría agradecer a varias personas por su papel indirecto en todo este proceso: Ramón Villaverde (el primero en mostrarme lo apasionante que podía ser la neurología y en animarme a escogerla), Alberto Cecconi (el amigo y compañero de viaje

perfecto en toda clase de aventuras vitales y académicas), Rubén Carrasco (mi *harmana* y retroalimentación continua en el germen de la *neurovocación*), María Pedreño (mi amiga y apoyo desde la guardería en cada una de las etapas vitales), mi primo Jesús (casi un hermano mayor, y el ejemplo a seguir en buena parte de mi infancia y adolescencia). También al resto de mis amigos y mi familia.

Finalmente, querría agradecer a mis pacientes y alumnos. Ellos le dan el sentido a mi vida laboral, y son el principio y el fin de cada paso que doy en estas dos profesiones increíbles a las que tengo la suerte de dedicarme. Gracias.

RESUMEN

Introducción: La migraña crónica (MC) es una cefalea de alta prevalencia, con un impacto elevado sobre la calidad de vida. Por el momento existen pocos tratamientos que hayan demostrado su eficacia en esta entidad con un nivel de evidencia suficiente. Por otra parte, el conocimiento de su fisiopatología es asimismo insuficiente. El bloqueo del nervio occipital mayor (NOM) es una técnica muy extendida en el tratamiento de distintos tipos de cefaleas en la práctica clínica. Sin embargo, apenas se han realizado estudios controlados para evaluar la eficacia del bloqueo del NOM en la migraña, y sus resultados han sido, en ocasiones, contradictorios.

Objetivos: Evaluar la eficacia clínica del bloqueo anestésico del NOM en la MC, y analizar su efecto a corto plazo sobre los umbrales de dolor a la presión (UDP) de distintos territorios anatómicos, tanto cefálicos como extracefálicos.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un ensayo clínico paralelo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se reclutaron 36 mujeres con MC mediante un muestreo de casos consecutivos en la unidad de cefaleas de un hospital terciario. El uso excesivo de analgésicos fue criterio de exclusión. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir, o bien tratamiento activo (bloqueo anestésico de ambos NOM con bupivacaína al 0,5%, n=18), o bien placebo (inyección de suero fisiológico, n=18). Se registraron los días de cefalea moderada o intensa (variable de resultado primaria), así como los días de cefalea de cualquier intensidad y los días en que las pacientes usaron medicación analgésica en la semana previa y posterior al procedimiento. La tasa de respondedores se

definió como la proporción de pacientes que mostraron una reducción en los días de dolor moderado o intenso del 50%, o superior. Los UDP se midieron mediante algometría de presión en puntos cefálicos del territorio del trigémino (nervios supraorbitario, infraorbitario y mentoniano) y en puntos extra-cefálicos (mano y pierna), justo antes de la intervención (T0), una hora después (T1) y una semana más tarde (T2).

Resultados: El bloqueo anestésico del NOM fue superior al placebo en la reducción del número de días de cefalea moderada o intensa (MANOVA; $p=0,027$) y los días de cefalea de cualquier intensidad ($p=0,04$). También tuvo efecto positivo sobre la tasa de respondedores (55.6% vs. 27.8%; OR 3.25, 95% IC 1.36-7.78, $p=0,008$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de consumo de analgésicos. Los efectos adversos fueron leves y transitorios, sin encontrarse diferencias entre grupos. Globalmente, los UDP se incrementaron en el grupo de anestesia, y descendieron en el grupo de placebo. Las diferencias entre los UDP basales y los de T1 y T2 entre grupos fueron estadísticamente significativas en las regiones supraorbitaria (T0-T1, $p=0,022$; T0-T2, $p=0,031$) e infraorbitaria (T0-T1, $p=0,013$; T0-T2, $p=0,005$).

Conclusiones: El bloqueo anestésico del NOM es un tratamiento seguro y bien tolerado en mujeres con MC. Además, es eficaz a corto plazo, en términos de reducción en el número de días con cefalea moderada o intensa, y de cefalea de cualquier intensidad, durante la semana posterior al tratamiento. El bloqueo del NOM se sigue de una elevación de los UDP medidos sobre los nervios supraorbitario e infraorbitario. Este

hallazgo sugiere que el bloqueo anestésico del NOM ejerce un efecto modulador sobre la sensibilización central a nivel del núcleo caudal del trigémino.

Palabras clave: Ensayo clínico, migraña crónica, bloqueo nervioso, bupivacaína, nervio occipital mayor, umbrales de dolor a la presión, algometría.

ABSTRACT

Background: Chronic migraine (CM) is a highly prevalent condition with a substantial impact on patients' quality of life. Clinical trials in patients with CM are scarce, and, consequently, most of the treatments lack a high level of evidence. In addition, its pathophysiology remains poorly known. Greater occipital nerve (GON) blocks are widely used as a treatment in different types of headaches in clinical practice. However, very few randomized controlled trials have been performed to establish their efficacy in CM, and the results have been contradictory so far.

Objective: To assess the short-term clinical efficacy of GON anaesthetic blocks in CM and to analyze their effect on pressure pain thresholds (PPT) in cephalic and extracephalic territories.

Participants and methods: The study was designed as a parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Thirty-six women with CM were recruited using a consecutive sampling at a tertiary headache center. Patients meeting criteria for medication overuse headache were systematically excluded. Participants were treated either with bilateral GON block with bupivacaine 0.5% (n=18) or a sham procedure with normal saline (n=18). Moderate or severe headache calendar days were recorded a week after and before the procedure (primary outcome), along with all headache days and the number of days with acute medication consumption. The response rate was defined as the proportion of patients showing a reduction in moderate or severe headache days of 50% or greater. PPTs were measured in cephalic points within the trigeminal area

(supraorbital, infraorbital and mental nerves) and extracephalic points (hand, leg) just before the injection (T0), 1 hour later (T1) and 1 week later (T2).

Results: GON anaesthetic blocks were superior to placebo in reducing the number of days per week with moderate-or-severe headache (MANOVA; $p=0.027$) or any headache ($p=0.04$). They also showed a positive effect on the response rate (55.6% vs. 27.8%; OR 3.25, 95% CI 1.36-7.78, $p=0.008$). There were no differences between groups on symptomatic medication intake. Adverse events were transient and well tolerated, with no clinical or statistically significant differences between groups. Overall, PPT increased after GON anaesthetic blocks and decreased after placebo. After the intervention, PPT differences between baseline and T1/T2 among groups were statistically significant for the supraorbital (T0-T1, $p=0.022$; T0-T2, $p=0.031$) and infraorbital sites (T0-T1, $p=0.013$; T0-T2, $p=0.005$).

Conclusions: GON anaesthetic blocks are safe and well tolerated in female patients with CM. Moreover, they appear to be effective in the short term, as measured by a reduction in the number of days with moderate-to-severe headache or any headache during the week following injection. GON blocks are followed by an increase in PPT in the trigeminal area, suggesting an effect on central sensitization at the *trigeminal nucleus caudalis*.

Keywords: Clinical trial, chronic migraine, nerve block, bupivacaine, greater occipital nerve, pressure pain thresholds, algometry.

ABREVIATURAS

- AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.
- AMPP: *American Migraine Prevalence and Prevention.*
- BDI: *Beck Depression Inventory.*
- CCI: Coeficiente de correlación intraclase.
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.
- CGRP: *Calcitonin gene related peptide.*
- CONSORT: *CONsolidated Standards of Reporting Trials.*
- DCP: Depresión cortical propagada.
- DE: Desviación estándar.
- ECA: Enzima convertidor de angiotensina.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FDA: *Food and Drug Administration.*
- HTA: Hipertensión arterial.
- IC: Intervalo de confianza.
- ICHD: *International Classification of Headache Disorders.*
- IHS: *International Headache Society.*
- IMC: Índice de masa corporal.
- MANOVA: *Multivariate analysis of variance.*

- MC: Migraña crónica.
- ME: Migraña episódica.
- MEEG: Magneto-electroencefalografía.
- NOM: Nervio occipital mayor.
- OR: *Odds Ratio*.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PET: *Positron emission tomography*.
- RIC: Rango intercuartílico.
- RM: Resonancia magnética.
- STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*.
- UDP: Umbrales de dolor a la presión.
- VIP: *Vasoactive intestinal peptide*.
- VSG: Velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	MIGRAÑA CRÓNICA.....	2
1.1.1	<i>Perspectiva histórica y concepto.....</i>	<i>2</i>
1.1.2	<i>Epidemiología</i>	<i>5</i>
1.1.3	<i>Factores de riesgo.....</i>	<i>8</i>
1.1.4	<i>Comorbilidades</i>	<i>12</i>
1.1.5	<i>Fisiopatología.....</i>	<i>15</i>
1.1.6	<i>Diagnóstico</i>	<i>20</i>
1.1.7	<i>Aproximación terapéutica.....</i>	<i>21</i>
1.2	ALGOMETRÍA.....	27
1.2.1	<i>Test de sensibilidad cuantitativos.....</i>	<i>27</i>
1.2.2	<i>Medición de los umbrales de dolor a la presión</i>	<i>28</i>
1.2.3	<i>Algometría en cefaleas primarias.....</i>	<i>33</i>
1.2.4	<i>Algometría en migraña.....</i>	<i>35</i>
1.3	BLOQUEOS ANESTÉSICOS.....	36
1.3.1	<i>Fármacos empleados en los bloqueos</i>	<i>36</i>
1.3.2	<i>Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor.....</i>	<i>39</i>
1.3.3	<i>Bloqueos anestésicos en migraña.....</i>	<i>43</i>
2.	JUSTIFICACIÓN	47
3.	HIPÓTESIS.....	50
4.	OBJETIVOS.....	52
4.1	OBJETIVOS GENERALES	53

4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
5.1	DISEÑO Y PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	56
5.2	PROCEDENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	58
5.3	SELECCIÓN DE LAS PACIENTES	59
5.3.1	<i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>59</i>
5.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	<i>59</i>
5.4	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	61
5.4.1	<i>Variables demográficas y clínicas basales</i>	<i>61</i>
5.4.2	<i>Variables de resultado</i>	<i>62</i>
5.5	CALENDARIO DE CEFALÉAS	63
5.6	UMBRALES DE DOLOR A LA PRESIÓN.....	64
5.7	INTERVENCIÓN	66
5.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
5.9	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	69
6.	RESULTADOS	71
6.1	CARACTERÍSTICAS BASALES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	72
6.2	RESULTADOS CLÍNICOS Y SEGURIDAD	76
6.3	RESULTADOS ALGOMÉTRICOS	81
7.	DISCUSIÓN	86
7.1	PRINCIPALES HALLAZGOS DE NUESTRO ESTUDIO	87
7.2	ESTUDIOS DE EFICACIA DE LOS BLOQUEOS ANESTÉSICOS EN MIGRAÑA	87
7.2.1	<i>Estudios observacionales y primeros ensayos aleatorizados</i>	<i>87</i>
7.2.2	<i>Ensayos aleatorizados centrados en migraña crónica</i>	<i>90</i>

7.2.3	<i>Comparación de nuestro estudio con otros trabajos publicados</i>	<i>91</i>
7.3	ALGOMETRÍA DE PRESIÓN COMO VARIABLE DE RESULTADO EN MIGRAÑA	96
7.4	MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEOS ANESTÉSICOS	99
7.5	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	101
7.6	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	103
7.7	POSIBLES IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	104
8.	CONCLUSIONES	106
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	109
10.	ANEXOS	127

I. INTRODUCCIÓN

1.1 MIGRAÑA CRÓNICA

1.1.1 Perspectiva histórica y concepto

La migraña crónica (MC) se encuadra dentro de lo que algunos autores han denominado “cefalea crónica diaria” (Silberstein *et al*, 1994 y 1996). Este concepto, no contemplado como tal en la Clasificación Internacional de las Cefaleas (*International Classification of Headache Disorders*, ICHD), se define como un dolor de cabeza que está presente más de 15 días al mes durante más de 3 meses y que, en promedio, dura más de 4 horas por día. Las categorías de cefaleas primarias que siguen este patrón son la MC, la cefalea tensional crónica, la hemicránea continua y la cefalea crónica desde el inicio. Para diagnosticar cualquiera de estas entidades es preciso descartar una lesión o enfermedad subyacente que pueda causar una cefalea secundaria.

El diagnóstico de MC no aparecía en la primera edición de la ICHD del año 1988, pero sí se incluyó en la segunda edición de 2004 (ICHD-II: *International Classification of Headache Disorders, 2nd edition, Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004). En 1987 Mathew ya propuso el término migraña transformada para describir lo que ocurría con algunos pacientes migrañosos cuyos episodios de migraña aumentaban de frecuencia hasta transformarse en una cefalea diaria o casi diaria. Este término fue adoptado por Silberstein *et al* en 1994 y, posteriormente, en 1996 como una categoría de lo que ellos mismos denominaron cefalea

crónica diaria, que afectaba a pacientes con antecedentes de migraña episódica (ME), y que podía ocurrir con o sin uso excesivo de medicación. De forma paralela, en 1995 Manzoni acuñó la expresión MC para designar la migraña que apenas dejaba intervalos libres de dolor.

En el año 2004 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*) la MC se incorporó a la ICHD-II, dentro del subgrupo de complicaciones de la migraña. Sus criterios diagnósticos requerían entonces la presencia de cefalea de características migrañosas sin aura 15 o más días al mes, durante al menos 3 meses, en ausencia de uso excesivo de medicación. Sin embargo, estos criterios fueron revisados y actualizados en 2006 (Olesen *et al*, 2006), debido a que se consideraron demasiado restrictivos. En los criterios revisados de la ICHD-II para MC se requerían 15 o más días de dolor al mes durante más de 3 meses, con al menos 8 días de dolor con características migrañosas, siempre que no existiera uso excesivo de medicación. La última evolución en la definición de la MC se ha producido en la tercera edición de la ICHD, versión beta (tabla 1.1; Anexo I). Como novedad, en esta clasificación la presencia de uso excesivo de medicación ya no es criterio de exclusión para su diagnóstico. De este modo, los pacientes con uso excesivo de medicación deben recibir ahora dos diagnósticos diferentes: MC y cefalea con uso excesivo de medicación.

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos de la migraña crónica, según la ICHD-3 beta (2013)

-
- A. Cefalea (tensional y/o migrañosa) en ≥ 15 días al mes, al menos 3 meses, y cumpliendo los criterios B y C
- B. En pacientes que han tenido al menos 5 ataques cumpliendo los criterios de migraña con/sin aura.
- C. En al menos 8 días al mes, durante al menos 3 meses, cumpliendo uno o más de los siguientes criterios:
1. Criterios C y D para 1.1 Migraña sin aura.
 2. Criterios B y C para 1.2 Migraña con aura.
 3. Percibido por el paciente al inicio del ataque como migraña y el dolor se alivia con triptanes o ergóticos.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.
-

* ICHD-3 beta: *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version.*

Esta “liberalización” de la definición de MC trae consigo varias consecuencias. Primero, los pacientes con MC pueden tener episodios de cefalea de diferente gravedad, siendo los leves, aquellos en los cuales pueden faltar los acompañantes característicos (foto y sonofobia, náuseas y vómitos, exacerbación del dolor con el esfuerzo físico), similares a la cefalea tipo tensión. Segundo, la nueva definición multiplica el número de

pacientes que cumplen los criterios de MC por tres. Esto, además, conlleva que los estudios poblacionales en MC incluyan pacientes que clínica y fisiopatológicamente son diferentes según el año de realización del estudio y los criterios diagnósticos utilizados (May *et al*, 2016).

1.1.2 Epidemiología

Prevalencia e incidencia

La prevalencia de migraña a nivel mundial se sitúa alrededor del 15% (Leonardi, 2015), con una prevalencia anual -definida como la probabilidad de que un individuo presente uno o más episodios de migraña a lo largo de un año- que varía entre 11,7 y 13,2% en poblaciones como la estadounidense (Adams *et al*, 2015). En el mayor estudio realizado en España, la prevalencia anual de migraña fue de 12,6%, 8,4% para la migraña sin aura y 4,2% para la migraña con aura (Matías-Guiu *et al*, 2011).

Cuando hablamos específicamente de MC, la prevalencia supone entre un 1 y un 5% de la población general, variando ésta según los cambios en la definición de MC de los últimos años. Por ejemplo, en el estudio poblacional del *German Headache Consortium Study*, con un tamaño muestral de aproximadamente 10.000 individuos entre 18 y 65 años, se estimó una prevalencia de 2,6%, 1,1% y 0,5% para la cefalea crónica diaria en conjunto, la cefalea tensional crónica y la MC, respectivamente (Schramm *et al*, 2013). En otro estudio realizado en Estados Unidos, *The American Migraine Prevalence and*

Prevention Study (AMPP), se estimó una prevalencia del 1% (Buse *et al*, 2012). Sin embargo, cuando se utilizan criterios menos estrictos, incluyendo especialmente los pacientes con uso excesivo de medicación, la prevalencia global se sitúa entre un 1 y un 5% (Natoli *et al*, 2010). Dentro del conjunto de la población con migraña, la frecuencia de MC supone el 8% (Buse *et al*, 2012). La MC es además de 3 a 4 veces más frecuente en mujeres que en varones (May *et al*, 2016; Katsarava, 2009).

Los estudios que analizan la incidencia de la MC son escasos. La ME puede ser considerada como una enfermedad progresiva, la cual evoluciona a MC con una tasa anual del 2,5 al 3% (Lipton *et al*, 2009). Por ejemplo, el AMPP mostró que aproximadamente el 2,5% de los pacientes con ME evolucionaban a MC anualmente (Bigal *et al*, 2008). El pico de incidencia para la ME es monomodal, y está alrededor de los 30-35 años. Por el contrario, la MC tiene dos picos de incidencia, uno entre los 19 y 28 años, y otro entre los 40 y 49 años, alrededor de 10 años después del inicio de la ME (Buse *et al*, 2012).

Discapacidad asociada e impacto económico

La migraña apareció en el séptimo lugar entre las causas específicas de discapacidad a nivel mundial en el *Global Burden of Disease Survey* (GBDS) del 2010 (Vos *et al*, 2012), y en el sexto en 2015 (*Global Burden of Disease*, 2015). Si nos centramos en la población joven, la migraña es la tercera causa de discapacidad en menores de 50 años (Steiner *et al*, 2016). Si distinguimos los tipos de migraña, el impacto de la MC y la ME es muy diferente. Los pacientes con MC presentan una mayor frecuencia de discapacidad grave (grado IV en la escala *Migraine Disability Assessment*, MIDAS) que aquellos con ME

(78% frente a 23%; Blumenfeld *et al*, 2011). En la misma línea, las personas con MC solicitan con mayor frecuencia bajas laborales y ayudas sociales (Blumenfeld *et al*, 2011). Además, el estudio AMPP mostró que los pacientes con MC tenían una probabilidad 3 veces mayor de no participar en las actividades familiares que los pacientes con ME (Bigal *et al*, 2008). En lo que se refiere al impacto laboral, alrededor del 75% de las personas con MC refieren que sus síntomas afectan al trabajo, aumentando el absentismo y disminuyendo la productividad en más del 50% de los casos (Blumenfeld *et al*, 2010).

Como resultado de todo lo anterior, la MC genera un impacto socio-económico enorme (Munakata *et al*, 2009). En un estudio en MC y ME realizado en cinco países europeos (España, Francia, Reino Unido, Alemania e Italia) se observó que las personas con MC acudían más a su centro de atención primaria, al hospital, y a los servicios de urgencias, y también recibían más pruebas diagnósticas que aquellos con diagnóstico de ME (Bloudek *et al*, 2012). De este modo, se calculó que el coste asociado a los pacientes con MC era más de 3 veces mayor que el de aquéllos con ME. Además, la discapacidad asociada a MC parece mayor entre mujeres, en términos relativos, cuando ésta se compara con la producida en varones (Buse *et al*, 2012).

A pesar de que la MC es la entidad más frecuente en la unidad de cefaleas de un hospital terciario, su conocimiento aún es deficiente (Carod-Artal *et al*, 2012; Yadav *et al*, 2017). Por este motivo, una gran proporción de los pacientes con MC -hasta un 75% según algunas series- son diagnosticados de otras entidades, como enfermedades de los senos paranasales, cefalea cervicogénica, depresión, o cefalea tensional crónica, entre otros

(Evans, 2013). Más aún, según el *Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes* (CaMEO) *Study*, en Estados Unidos menos del 5% de los pacientes con MC consiguen pasar las tres barreras necesarias para recibir una asistencia correcta: primero, que consulten con un profesional de la salud acerca de su problema; segundo, que reciban un diagnóstico de MC, y tercero, que reciban un tratamiento sintomático agudo y un preventivo correctos (Dodick *et al*, 2016).

Historia natural

Existen pocos trabajos que evalúen la historia natural de la MC. En el mayor estudio realizado hasta el momento, con un tamaño muestral de casi 400 pacientes, se observó una tasa de remisión -definida como la conversión a una ME con 10 o menos días de dolor al mes- de tan solo un 26,1% tras dos años de seguimiento. Por el contrario, la proporción de pacientes que continuaban cumpliendo criterios de MC durante los dos años subsiguientes al inicio del estudio fue de 33,9%. El resto de pacientes pasaban a un estado “de transición”, presentando entre 10 y 15 días de dolor al mes (Manack *et al*, 2011). Dado que el concepto de MC es relativamente reciente, no existen aún publicaciones en las que se analice su evolución a largo plazo.

1.1.3 Factores de riesgo

En la tabla 1.2 se resumen los factores de riesgo de conversión de ME a MC, tanto los modificables como los no modificables. Los factores de mayor trascendencia en esta

conversión son el uso excesivo de analgésicos (Bigal, 2008), la falta de efecto del tratamiento sintomático agudo (Lipton *et al*, 2015), la obesidad (Bigal *et al*, 2006), la depresión (Carod-Artal *et al*, 2011), y las experiencias vitales estresantes (Scher *et al*, 2003).

Uso excesivo de analgésicos

Una gran proporción de pacientes con MC asocian también algún grado de uso excesivo de analgésicos. Sin embargo, es complicado determinar si la utilización crónica de analgésicos es la causa o la consecuencia de la MC. El uso excesivo de analgésicos -u otra medicación sintomática aguda- se define como 10 días o más en los que el paciente toma triptanes, ergóticos u opioides, y 15 días o más de analgésicos / antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o combinación de más de una las sustancias anteriores (ICDH-3 beta).

La toma de opioides y barbitúricos, así como la combinación de paracetamol con cafeína, se consideran factores de riesgo para MC. Así mismo, el estudio AMPP mostró que la cronificación de la migraña era más frecuente con 8 días al mes de utilización de opioides, 10 días de triptanes o combinación de analgésicos, y 10-15 días de AINE (Bigal *et al*, 2008). La retirada de medicación sintomática conlleva una mejoría del dolor, así como una mayor eficacia de la medicación preventiva. Según la ICDH-3 beta, cerca del 50% de los pacientes diagnosticados de MC revierten a ME si se soluciona el uso excesivo de analgésicos. Por este motivo, muchos especialistas argumentan que estos pacientes no deberían ser diagnosticados de MC *sensu stricto*. Sin embargo, un subgrupo de pacientes de MC no mejoran al suspender la medicación sintomática, por lo que tampoco deberían

ser diagnosticados únicamente de cefalea por uso excesivo de analgésicos. El consenso actual dicta dar el doble diagnóstico a los pacientes que cumplan criterios de ambos tipos de cefaleas (ICHD-3 beta).

Tratamiento sintomático agudo inefectivo

La falta de respuesta al tratamiento sintomático en los episodios de migraña es un factor de riesgo fundamental para la cronificación. Según los datos del AMPP, la presencia de este factor dobla la probabilidad de conversión a MC (Lipton *et al*, 2015). Aunque su fisiopatología no se conoce por completo, se proponen dos mecanismos para el aumento del riesgo provocado por el tratamiento inefectivo. El primero de ellos sería secundario al incremento en la toma de analgésicos. El segundo se debería a la exposición prolongada al dolor, lo que pondría en marcha los mecanismos de sensibilización periférica y central. Por tanto, resulta de vital importancia la utilización de medicación sintomática efectiva en las primeras fases de la historia natural de la enfermedad.

Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad se ha asociado con mayor prevalencia de migraña (Buse *et al*, 2010), con un aumento de la frecuencia mensual de días de dolor, y también con la transformación de ME en MC (Bigal *et al*, 2006). La resistencia periférica a la insulina y su combinación con obesidad también se ha relacionado claramente con la MC, con una *odds ratio* (OR) en comparación con la ME de 13,2 (Fava *et al*, 2014).

Los mecanismos subyacentes a esta asociación no se conocen por completo. El aumento de la leptina en sangre que se observa en el síndrome metabólico se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a la depresión cortical propagada en ratas (Kitamura *et al*, 2015). Además, en algunos estudios se ha observado una mayor frecuencia de hipertensión intracraneal sin papiledema entre los pacientes con MC refractaria al tratamiento (De Simon *et al*, 2014), especialmente cuando existía un índice de masa corporal elevado.

Otros factores de riesgo

Otros factores de riesgo modificables que se han relacionado con la conversión de ME a MC son la disfunción temporomandibular (Stuginski-Barbosa *et al*, 2010), los trastornos del sueño (principalmente el síndrome de apnea-hipopnea del sueño; Rains *et al*, 2012), el consumo excesivo de bebidas con cafeína, y los problemas de la esfera psicopatológica. Entre estos últimos, el más importante es la depresión. Se ha observado que la presencia de un trastorno del ánimo incrementa el riesgo de conversión de ME a MC. Más aún, la depresión suele preceder a la MC en el tiempo, lo que podría sugerir una relación de causalidad (Ashina *et al*, 2012). En cuanto al consumo de cafeína, un estudio reciente muestra que la retirada de las bebidas con cafeína de la dieta aumenta la eficacia de la medicación sintomática aguda en pacientes con migraña (Lee *et al*, 2016).

La intervención sobre estos factores puede ayudar, no solo a prevenir el paso de la ME a MC, sino también al abordaje terapéutico de los pacientes con MC.

Tabla 1.2. Factores de riesgo de migraña crónica (modificado de Carod-Artal *et al*, 2014)

Factores sociodemográficos	Factores de riesgo modificables
Sexo femenino	Frecuencia alta de crisis de ME*
Edad media-avanzada	Ansiedad y depresión
Bajo nivel educativo	Experiencias vitales estresantes
Ingresos económicos bajos	Obesidad
Etnia caucásica	Consumo excesivo de cafeína
Factores genéticos	Tabaquismo
	Disfunción temporomandibular
	Uso excesivo de analgésicos

* ME: Migraña episódica.

1.1.4 Comorbilidades

Existen muchas enfermedades que se asocian con la migraña con una frecuencia mayor a la esperable por el azar. Además, una gran parte de las comorbilidades relacionadas con la ME se encuentran en mayor proporción en las personas con MC, incluso tras ajustar por edad, género y estrato socioeconómico. Estas comorbilidades

suponen una mayor carga de discapacidad para los pacientes con MC, y en ocasiones requieren de cuidados específicos.

Algunas de las principales comorbilidades asociadas a migraña son (ver tabla 1.3): psiquiátricas (depresión, ansiedad, trastorno bipolar); respiratorias (alergias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis); factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares (angina, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, enfermedad cerebrovascular) y otros síndromes dolorosos crónicos (Buse *et al*, 2010). En los últimos años, se ha observado incluso una relación directa y proporcional entre la frecuencia de dolor y la prevalencia de depresión en esta población (Zwark *et al*, 2003). Esta relación también se ha encontrado con otras comorbilidades, como la ansiedad o las enfermedades músculo-esqueléticas (Hagen *et al*, 2002). Algunas de las enfermedades asociadas, además, podrían tener una implicación en el mantenimiento o exacerbación de la propia MC, como se ha propuesto en el caso del síndrome de piernas inquietas (Lucchesi *et al*, 2012), o compartir vías fisiopatológicas, como se ha postulado recientemente para la vejiga hiperactiva (Ramos *et al*, 2017).

Tabla 1.3. Comorbilidades asociadas con migraña (modificado de Buse et al, 2010)

	Migraña crónica, %	Migraña episódica, %
Artritis	33,6	22,2
Dolor crónico	31,5	15,1
Ansiedad	30,2	18,8
Depresión	30,2	17,2
Obesidad	25,5	21
Cardiopatía	9,6	6,3
HTA*	33,7	27,8
Asma	24,4	17,2
Bronquitis	9,2	4,5
EPOC*	4,9	2,6
Sinusitis	45,2	37

* HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1.1.5 Fisiopatología

Los conceptos básicos sobre la fisiopatología de la migraña fueron revisados por Welch en 2003, e incluyen: primero, una hiperexcitabilidad neuronal durante el periodo entre episodios; segundo, la depresión cortical propagada (DCP), como base del aura; tercero, una activación trigeminal, con origen central y periférico, y cuarto, el daño progresivo de la sustancia gris periacueductal, que podría explicar algunos aspectos de la sensibilización central y algunos cambios en la expresión fenotípica.

A lo largo de la historia reciente se han postulado varias hipótesis fisiopatológicas que tratan de explicar la génesis de la migraña. La teoría vasogénica, que fue propuesta por Wolff en los años 40, defendía que los síntomas focales y transitorios de la migraña se debían a la vasoconstricción transitoria de las arterias intracraneales, y que la cefalea se producía por la vasodilatación de rebote de los vasos meníngeos y cerebrales. Años después vio la luz la teoría neurogénica, según la cual la corteza cerebral de los pacientes migrañosos se caracterizaría por un estado de hiperexcitabilidad que daría lugar al fenómeno de la DCP, responsable último de la aparición del aura. Los cambios en el calibre de los vasos sanguíneos serían, únicamente, un fenómeno secundario (Olesen, 1987; Lauritzen, 1987). La teoría unificadora, o teoría neurovascular, surge tras constatar que los mecanismos anteriores no justifican todos los fenómenos de las crisis de migraña. Según esta teoría el desencadenante inicial sería de origen neuronal, aunque el proceso doloroso migrañoso tendría origen en los vasos sanguíneos intracraneales, especialmente los meníngeos.

Hiperexcitabilidad cortical, depresión cortical propagada y sistema trigeminovascular

La hiperexcitabilidad cortical que presentan los pacientes con migraña durante el periodo entre episodios les confiere una susceptibilidad a sufrir episodios agudos de migraña (Welch, 2003; González de la Aleja *et al*, 2006). En varios estudios neurofisiológicos se ha demostrado que la intensidad necesaria para inducir fosfenos mediante estímulos aplicados en la corteza occipital es menor en los pacientes con migraña con aura que en controles (Aurora *et al*, 2003; Schoenen *et al*, 2003; González de la Aleja *et al*, 2006).

En 1941, Lashley perfiló sus propias auras visuales con detalle. Éstas consistían en la aparición de un escotoma, precedido y delimitado por un borde de destellos, que se desplazaba hacia la periferia del campo visual. A partir de la velocidad de progresión de su propio escotoma, calculó que una onda de excitación, seguida de otra de inhibición, se propagaría a través de la corteza occipital, a una velocidad de unos 3 mm/min. Leão observó este fenómeno en animales de experimentación en 1944. Al aplicar cloruro potásico sobre la corteza cerebral, se desencadenaba una despolarización neuronal que era seguida de una supresión de la actividad, y que se extendía a modo de onda de despolarización a una velocidad de 2-4 mm/min. Este fenómeno se acompañaba además de una disminución del flujo sanguíneo. Sobre la base de estos estudios, Milner propuso que el sustrato fisiopatológico del aura migrañosa era la DCP (González de la Aleja *et al*, 2006).

Se ha demostrado que la DCP genera diferentes sustancias químicas que son capaces de activar el sistema trigeminovascular, el responsable último del dolor. Las dos consecuencias directas de la activación de este sistema son: por un lado, la transmisión ortodrómica de la información nociceptiva hacia el núcleo trigémino-cervical y, por otro, la liberación antidrómica de neuropéptidos hacia las meninges, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) y la sustancia P. La liberación de neuropéptidos provoca una inflamación meníngea estéril, con vasodilatación y extravasación de proteínas. Así, esta inflamación neurogénica sería la responsable de la activación de los receptores de las fibras nociceptivas, que llevarían la información por la primera división del trigémino hasta el núcleo espinal. Posteriormente, la señal se transmitiría al núcleo ventral posterior del tálamo contralateral, y luego a la corteza somatosensitiva, que se encuentra implicada en la percepción y localización del dolor (Pietrobon y Moskowitz, 2013; Gantenbein *et al*, 2013). A través de pruebas de neuroimagen funcional, se ha comprobado que en este proceso se produce una activación de la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe, el *locus coeruleus*, el área del tegmento ventral del hipotálamo, el núcleo salival superior, el cíngulo y la amígdala (Welch, 2003; Sánchez-Del Río *et al*, 2004).

Generador en el tronco del encéfalo

Algunos autores consideran que determinadas estructuras del tronco cerebral podrían estar involucradas en la patogenia de la migraña. Se habla de la hipótesis del “generador” en el tronco cerebral. Esta hipótesis se sustenta en los hallazgos de

neuroimagen funcional con PET (*positron emission tomography*) o resonancia magnética (RM) funcional, que muestran una activación del mesencéfalo durante los ataques de migraña (Holland y Afridi, 2014). Además, mediante estudios de imagen estructural se ha demostrado una acumulación de hierro en la sustancia gris periacueductal mesencefálica que guarda proporción con la frecuencia de los episodios de migraña (Gantenbein *et al*, 2013). Aunque se desconoce el papel de estos acúmulos de hierro, existe la posibilidad de que reflejen un incremento de la actividad metabólica en esta zona. En modelos experimentales se ha observado además que la estimulación de la sustancia gris periacueductal modula la nocicepción e inhibe la actividad trigeminal evocada (Sánchez del Río *et al*, 2011). Por otra parte, la implicación en el dolor de estructuras como la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe (serotoninérgico), el *locus coeruleus* (noradrenérgico), la sustancia negra (dopaminérgica) y el hipotálamo se conoce bien a través de modelos experimentales (Sánchez del Río *et al*, 2011). Una disfunción en el tronco del encéfalo podría explicar, no sólo la aparición de dolor, sino también la aparición de otros síntomas como las náuseas y los vómitos.

Sensibilización central y periférica en migraña crónica

En situaciones de dolor crónico la “lógica dolorosa” desaparece y no existe una relación entre el estímulo doloroso y la respuesta que causa en el sistema nervioso central. De esta manera se produce una amplificación de la señal nociceptiva y la sensación dolorosa es desproporcionada. Este fenómeno se conoce como sensibilización neuronal, y se produce tanto a nivel periférico como a nivel central.

El modelo fisiopatológico más aceptado en los últimos años es el de la visión de la cronificación de la migraña como un proceso gradual. Para ello sería necesaria una alta frecuencia de episodios de migraña en una persona con susceptibilidad genética, unida a la presencia de factores de riesgo y/o comorbilidades. En este contexto se produciría la sensibilización central del complejo trigeminovascular, la cual aumentaría la excitabilidad y/o reduciría los mecanismos inhibitorios nociceptivos (Lipton *et al*, 2009). La sensibilización central se combinaría con la periférica, en un proceso bidireccional de facilitación mutua.

Los mecanismos de la sensibilización

La sensibilización central se asocia en la MC con una disfunción de las neuronas del núcleo trigeminal caudal consistente en la activación espontánea, la activación en respuesta a estímulos inocuos, y la reducción del umbral de disparo (Dodick *et al*, 2006). Esta actividad aberrante podría estar mediada por una alteración en la inhibición de la actividad en algunos centros encargados de la modulación nociceptiva a nivel del tronco del encéfalo (Pietrobon *et al*, 2013), o por un incremento en las aferencias nociceptivas periféricas (sensibilización periférica).

A nivel periférico, la estimulación repetida de las fibras trigeminales produce la liberación antidrómica de neurotransmisores y neuropéptidos nociceptivos -como el glutamato, el CGRP, la sustancia P o la neuroquinina A- desde las terminaciones nerviosas libres (Pietrobon *et al*, 2005) y/o la *upregulation* de los receptores sensitivos de la membrana celular, como los TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*) o los TRPV1

(*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) (Aoki *et al*, 2011).

Estos mediadores pueden producir la sensibilización de neuronas periféricas (p.ej., las aferencias sensitivas trigeminales meníngeas) y promover también la sensibilización central (Aurora *et al*, 2009). Además, se ha observado que entre los episodios de dolor los niveles de CGRP y de péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) son más altos en pacientes con MC que en aquellos con ME, lo que confirma una actividad alterada intercrítica del sistema trigeminal en la MC (Cernuda-Morollón, 2015).

1.1.6 Diagnóstico

La viñeta clínica característica de la MC supone una combinación de los rasgos de migraña y cefalea tipo tensión con episodios superpuestos de cefalea intensa de características migrañosas. El dolor habitualmente es de intensidad leve a moderada, y la foto/fonofobia, las náuseas y los vómitos aparecen con menor frecuencia que en la ME. Sin embargo, las características del dolor pueden cambiar tanto entre diferentes días como dentro del mismo día. Los episodios de dolor pueden asociar aura o no, y en ocasiones ser indistinguibles de los de una cefalea tensional. El diagnóstico continúa basándose en los criterios clínicos de la ICDH-3 beta (Clasificación Internacional de Cefaleas, versión 3 beta; ver Anexo I) y en su distinción de otras cefaleas crónicas, ya que por el momento no existen biomarcadores validados para su diagnóstico.

No obstante, se ha propuesto que la elevación de los niveles de CGRP intercríticos en sangre periférica podría ser útil como biomarcador de la activación trigeminovascular

permanente en la MC. En un estudio reciente realizado en España, los niveles de CGRP se midieron en 103 mujeres con MC, en 31 mujeres sanas y en 43 mujeres con ME. Se detectaron niveles de CGRP significativamente más altos en las pacientes con MC (74,9 pg/mL, en promedio) en comparación con las mujeres sanas (33,7 pg/mL) y las pacientes con ME (46,3 pg/mL) (Cernuda-Morollón *et al*, 2013).

1.1.7 Aproximación terapéutica

Consideraciones generales

En primer lugar, ante un paciente con MC tanto el médico de atención primaria como el neurólogo deben adoptar un compromiso de proceso terapéutico. Este proceso, que se prolongará a lo largo del tiempo debido a la complejidad de la enfermedad, requiere en ocasiones del planteamiento de diagnósticos alternativos, de la modificación de los factores cronificadores y de la correcta monitorización de las manifestaciones de la MC para la elección óptima de los tratamientos sintomáticos y preventivos.

En cuanto a los factores cronificadores, es recomendable incidir sobre aquellos modificables, como el exceso de peso, los trastornos del sueño o la comorbilidad psiquiátrica (Bigal *et al*, 2008).

Además, las terapias no farmacológicas están mostrando resultados prometedores en ensayos clínicos en MC en los últimos años. Algunas de las que están acumulando

mayor evidencia son la terapia cognitivo-conductual (Ng *et al*, 2017), el *biofeedback* (Rausa *et al*, 2016) o el *mindfulness* (Andrasik *et al*, 2016).

Tratamiento sintomático

En la MC se hace aún más necesaria la individualización del tratamiento sintomático que en la ME (Marmura *et al*, 2015). La base de éste será el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. El número máximo recomendado de días al mes de consumo es de 10 para los triptanes y 15 en el caso de los AINE. En cuanto al uso excesivo de medicación sintomática, otro de los factores modificables, actualmente no existe ningún consenso de cómo abordarlo. Una de las posibilidades es simplemente aconsejar al paciente limitar la toma excesiva de medicación para las crisis. Esto puede conllevar trastornos del sueño, taquicardia, cefaleas de rebote, náuseas, hipotensión o ansiedad, durante un periodo variable según la medicación utilizada. Si el paciente toma barbitúricos, opioides, benzodiacepinas o combinaciones con cafeína, se recomienda que la retirada sea gradual. Si utiliza el resto de medicaciones sintomáticas, incluidos los triptanes, la retirada puede ser abrupta (Giamberardino *et al*, 2015). En casos de retirada de benzodiacepinas, opioides o barbitúricos, en pacientes con patología psiquiátrica o con graves comorbilidades o fallos previos en la retirada de dichos fármacos, puede ser necesario incluso el ingreso hospitalario (Katsarava *et al*, 2005).

Tratamiento preventivo oral

El tratamiento farmacológico preventivo de la MC es, inicialmente, el mismo que el de la ME frecuente. Desafortunadamente, son escasos los ensayos clínicos realizados específicamente en pacientes con MC (Ezpeleta *et al*, 2015).

- Topiramato: Es el único fármaco, junto con la onabotulinumtoxinA, con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A, para su uso en prevención de MC. Los dos ensayos clínicos fundamentales, uno europeo (Diener *et al*, 2007) y otro americano (Silberstein *et al*, 2007), demostraron su eficacia frente a placebo utilizando entre 50 y 200 mg/día.
- Propranolol: En un ensayo comparativo de tres grupos, el propranolol se mostró tan eficaz como candesartán, frente a placebo, en MC (Stovner *et al*, 2013; nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Sin embargo, no se ha observado beneficio con la combinación de topiramato y propranolol (Silberstein *et al*, 2012).
- Ácido valproico: La dosis de 1000 mg al día se ha mostrado eficaz frente a placebo en MC (Yurekli *et al*, 2008). En un estudio reciente se observó la superioridad de valproato sódico frente a levetiracetam en la reducción de días de dolor y mejora de calidad de vida en pacientes con MC (Kashipazha *et al*, 2017).
- Pregabalina, zonisamida, amitriptilina y flunarizina han demostrado utilidad únicamente en estudios abiertos, retrospectivos o en análisis *post-hoc*, por lo que

no pasan del nivel de evidencia IV (Calandre *et al*, 2010; Pascual-Gómez *et al*, 2010; Kroner *et al*, 2016; Stovner *et al*, 2013; Gracia-Naya *et al*, 2013).

La recomendación habitual es que, debido al periodo de latencia hasta el inicio del efecto, cualquier tratamiento preventivo se debe mantener un mínimo de 4 a 6 semanas antes de valorar su eficacia (Schellenberg *et al*, 2008; Silberstein *et al*, 2004).

Bloqueos anestésicos

Se ha sugerido que la instilación de un anestésico local mediante un dispositivo en el ganglio esfenopalatino podría disminuir la intensidad del dolor en pacientes con MC (Cady *et al*, 2015). En cuanto al bloqueo del nervio occipital mayor (NOM), ver apartado 1.3.

Tratamiento preventivo con onabotulinumtoxinA

Tras la publicación de los estudios PREEMPT, la onabotulinumtoxinA está indicada en MC con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A (Aurora *et al*, 2010; Dodick *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010).

Los estudios PREEMPT son los ensayos con mayor tamaño muestral (más de 1.300 pacientes) llevados a cabo en cefaleas. Sus principales conclusiones son:

- La onabotulinumtoxinA reduce de forma significativa frente a placebo el número de días de cefalea desde la semana 4 de su utilización, manteniéndose la eficacia a

lo largo de 56 semanas de estudio. En la fase de extensión se mantuvo la diferencia.

- Fue especialmente significativa la utilidad de la onabotulinumtoxinA en el grupo de pacientes con uso de excesivo de medicación.
- En el análisis *post-hoc* se observó una reducción en el uso de medicación analgésica aguda.
- Hasta el 11% de los pacientes que no responden a una primera infiltración, lo hacen en una segunda o tercera ocasión. Se recomienda esperar al tercer ciclo para decir que un paciente es “no respondedor”.

Se considera que el efecto máximo de la onabotulinumtoxinA comienza a las 2 semanas, con un rango de entre 5 y 30 días (Kollewe *et al*, 2016). No hay marcadores claramente establecidos como predictores clínicos o demográficos de la respuesta a la onabotulinumtoxinA, aunque se ha sugerido que los niveles de CGRP previos al tratamiento y medidos fuera de un ataque de migraña pueden predecir la respuesta, observándose además un descenso en los mismos tras el tratamiento (Cernuda-Morollón *et al*, 2015).

Migraña refractaria y nuevas perspectivas

Hasta un 40% de los pacientes con MC abandona el tratamiento preventivo por ineficacia o efectos adversos. Además, existe un grupo de pacientes con MC que no

responden adecuadamente a ninguno de los tratamientos disponibles, y estos pueden suponer hasta un 5,1% del total (Irimia *et al*, 2011).

Existen diferentes propuestas de definición de migraña refractaria, pero en general se consideran las siguientes premisas (Marteletti *et al*, 2014):

- Deben cumplirse los criterios de MC de la ICHD en ausencia de uso excesivo de medicación.
- El paciente no habrá respondido al tratamiento con fármacos preventivos de diferentes familias, con dosis apropiadas y durante un tiempo razonable, salvo aparición de efectos adversos.
- Será necesario tratar de forma adecuada las comorbilidades (especialmente las psiquiátricas) por un equipo multidisciplinar.

La memantina ha mostrado utilidad a dosis de entre 10 y 20 mg/día en un estudio abierto en pacientes con migraña refractaria (Krymchantowski *et al*, 2009). También se ha estudiado la estimulación del nervio occipital en varios ensayos clínicos y en un metaanálisis, observándose beneficio, aunque a expensas de altas tasas de efectos adversos (Chen *et al*, 2015). Otros sistemas de neuroestimulación se están estudiando, algunos con efectos prometedores (Soo-Jin *et al*, 2017).

Uno de los próximos hitos en el tratamiento de la MC puede ser la introducción de anticuerpos monoclonales que tienen como diana el CGRP o su receptor. La eficacia de los anticuerpos anti-CGRP se está evaluando en varios ensayos clínicos, algunos

publicados y otros en marcha (Bigal *et al*, 2015; Cohen *et al*, 2017; Tepper *et al*, 2017; Tso y Goadsby, 2017).

1.2 ALGOMETRÍA

1.2.1 Test de sensibilidad cuantitativos

Los test de sensibilidad cuantitativos se utilizan en el análisis del procesamiento nociceptivo (Shy *et al*, 2003). Estos test emplean estímulos mecánicos o térmicos y permiten evaluar la conducción de las fibras nerviosas tipo C (dolor, presión y calor), A δ (frío y dolor superficial) y A β (vibración; Bashaum & Jessell, 2000). Las mediciones fuera de rangos normales pueden indicar que existe una disfunción del procesamiento sensitivo, sin que se pueda distinguir a qué nivel se encuentra la alteración. Además, los valores obtenidos con un equipo no se pueden extrapolar directamente a otros equipos. Esto se debe a que el tamaño de los dispositivos, el lugar anatómico donde se hace la estimulación, la frecuencia del estímulo y el estímulo en sí mismo pueden repercutir en la variación de los resultados de las mediciones.

La Academia Americana de Neurología describe dos métodos para el cálculo de umbrales mediante los test de sensibilidad cuantitativos (Shy *et al*, 2003):

- El método de los límites, en el que el sujeto debe indicar el momento en que percibe el estímulo (umbral de detección), el momento en que lo deja de percibir (umbral de desaparición) o el momento en que percibe dolor (umbral de dolor).
- El método de los niveles, en el que se definen los niveles del estímulo a evaluar, y el sujeto debe indicar qué nivel de estímulo es capaz de sentir.

1.2.2 Medición de los umbrales de dolor a la presión

La aplicación de presión resulta útil como método para explorar la sensibilidad al dolor. Uno de los instrumentos más empleados es el algómetro de presión (de *algos*, dolor, y *metron*, medida). La presión es una magnitud física que se define como la fracción de fuerza por unidad de superficie. La aplicación sobre la superficie corporal de un estímulo mecánico con un algómetro estimula especialmente las fibras nociceptivas tipo C de conducción lenta.

Con el algómetro se mide el umbral de dolor a la presión (UDP), esto es, la mínima cantidad de presión necesaria para que un sujeto perciba una sensación dolorosa cuando dichas fibras son estimuladas (Fischer, 1990). Además, este dispositivo puede registrar: inicio del dolor local, inicio del dolor referido y máxima presión tolerable (test de umbral al dolor y test de tolerancia al dolor, respectivamente). Lo más común es que se registre el inicio del dolor local (Brown *et al*, 2000), que se corresponde con el nivel subjetivo en el cual una sensación de presión que aumenta gradualmente se percibe como dolorosa. El algómetro se debe colocar de forma perpendicular al punto a explorar con una de las dos

manos, al tiempo que se estabiliza entre el segundo y el tercer dedo de la otra mano. Las mediciones se repiten tres veces en cada uno de los puntos explorados, y se calcula la media aritmética para obtener el UDP.

En el mercado existen algómetros analógicos (figura 1.1) y algómetros digitales (figura 1.2). Los valores de las mediciones se pueden expresar tanto en pascales ($1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2$) como en Kg/cm^2 .

El algómetro resulta de utilidad para la valoración de los puntos dolorosos de la musculatura profunda, así como de puntos dolorosos localizados en otras estructuras anatómicas, como tendones, articulaciones o huesos (Fischer, 1987). Se han realizado múltiples estudios analizando los UDP con objeto de evaluar el procesamiento nociceptivo de las fibras de conducción lenta (fibras C) en cuadros de diversa índole, como el síndrome de latigazo cervical (Sterling *et al*, 2003), la epicondilalgia (Fernández-Carnero *et al*, 2009), el dolor de hombro (Hidalgo-Lozano *et al*, 2010), la disfunción temporo-mandibular (Fernández de las Peñas *et al*, 2009), el síndrome del túnel del carpo (Fernández de las Peñas *et al*, 2009), la enfermedad de Parkinson (Vela *et al*, 2007), la esclerosis múltiple (Svendsen *et al*, 2005), la enfermedad de Alzheimer (Cole *et al*, 2006), la enfermedad cerebrovascular (Tuveson *et al*, 2009) o el síndrome de fatiga crónica (Winger *et al*, 2015).

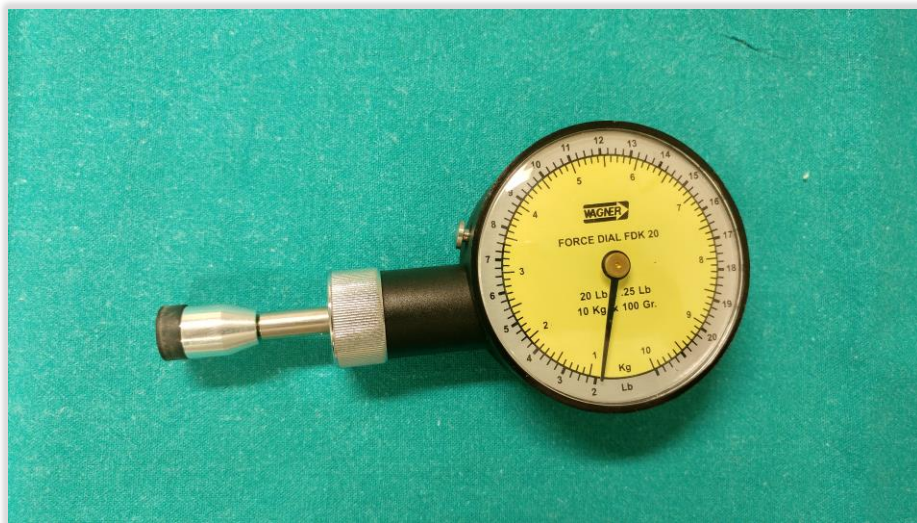


Figura 1.1. Algómetro de presión analógico (modelo Wagner FDK 20®, Estados Unidos)



Figura 1.2. Algómetro de presión digital (modelo Somedic®, Suecia).

A pesar de que el valor diagnóstico del algómetro de presión apenas se ha evaluado (Farella *et al*, 2000), se han realizado múltiples estudios para estimar su fiabilidad interobservador (Cathcart *et al*, 2006). Por ejemplo, en cabeza y cuello se ha encontrado una fiabilidad interobservador buena, y una reproducibilidad intraobservador excelente (Antonaci *et al*, 1998). Se ha demostrado también una fiabilidad alta de la algometría de presión en niños entre 8 y 14 años (Soee *et al*, 2013). Además, en algunos estudios los UDP se han utilizado como variable para analizar la eficacia de un tratamiento, por ejemplo en la disfunción temporomandibular (Alessandri-Bonetti *et al*, 2016).

En los últimos años se ha observado la necesidad de analizar distintos puntos de evaluación para los UDP, debido a la falta de uniformidad en la topografía de la hiperalgesia mecánica (Andersen *et al*, 2006). Para ello se han desarrollado mapas cartográficos que permiten una visualización esquemática de la heterogeneidad de la sensibilidad mecánica de una región anatómica (Nie *et al*, 2005; Ge *et al*, 2008). Estos mapas han permitido objetivar, por ejemplo, un gradiente anteroposterior de los UDP sobre el músculo temporal en pacientes con cefalea tensional (figura 1.3; Fernández de las Peñas *et al*, 2008).

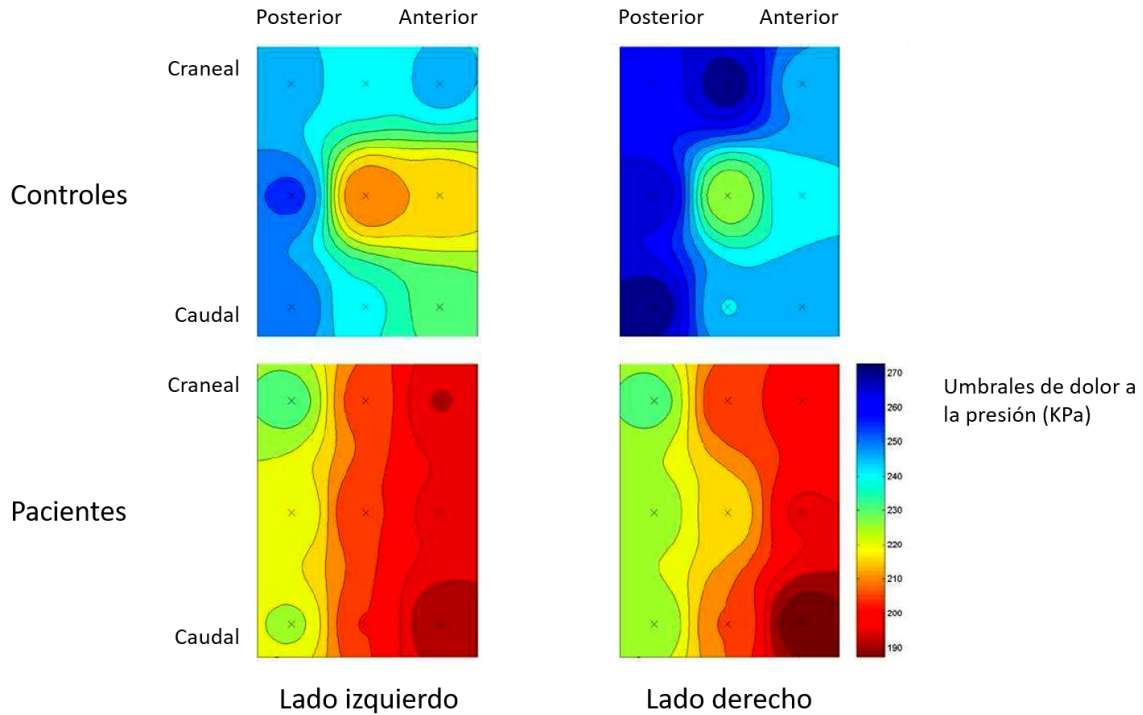


Figura 1.3. Mapa cartográfico de los umbrales de dolor a la presión sobre el músculo temporal en pacientes con cefalea tensional crónica y en controles (modificado de Fernández de las Peñas *et al*, 2008).

La variación en los UDP en diferentes áreas de la misma región se ha relacionado con diferencias en la concentración de mediadores nociceptivos. Este hecho, unido a la existencia de una alodinia dinámica (la cual puede hacerse evidente únicamente, por ejemplo, al cepillar la piel), en contraposición a la hipersensibilidad estática (la que se puede explorar, por ejemplo, con el *pinprick*), han llevado al desarrollo de la algometría dinámica (figura 1.4). A diferencia de la algometría estática, que analiza el resultado nociceptivo en un único punto localizado, el algómetro dinámico cuantifica aspectos

espaciales de la sensibilidad y aporta una información complementaria (Palacios-Ceña *et al*, 2017).



Figura 1.4. Algómetro dinámico diseñado en la Universidad de Aalborg, Dinamarca.

1.2.3 Algometría en cefaleas primarias

La algometría de presión se ha aplicado extensamente para analizar el estado de sensibilización en pacientes con cefalea. En numerosos trabajos se ha demostrado la disminución de los UDP en pacientes con cefalea primaria de diversa índole, entre ellas la cefalea tensional crónica (Fernández de las Peñas *et al*, 2008), la cefalea en racimos (Fernández de las Peñas *et al*, 2010) y la cefalea numular (Fernández de las Peñas *et al*, 2006). Sin embargo, estos hallazgos no se han replicado al estudiar población anciana con

cefaleas primarias, mostrando probablemente un comportamiento de los UDP y la sensibilización que varía según la edad (Uthaikhup *et al*, 2009). Con respecto al género, se han demostrado diferencias independientemente del músculo explorado o el tipo de cefalea, con menores UDP en mujeres (Andersen *et al*, 2015).

Una de las cefaleas más estudiadas mediante algometría de presión es la cefalea numular. En un trabajo se observó que los UDP eran similares en sujetos con cefalea numular y controles sanos en 21 puntos distribuidos por la calota, y que estaban reducidos, concretamente, en el punto sintomático (Cuadrado ML *et al*, 2010). Más aún, en un caso publicado recientemente se observó que, en una paciente con cefalea numular multifocal, el descenso de los UDP se veía de nuevo confinado a las áreas sintomáticas (Rodríguez *et al*, 2015). Estos hallazgos han llevado a proponer la utilidad de la medición de los UDP para el diagnóstico diferencial entre cefalea numular atípica y migraña, debido a que en esta última existe un descenso de los UDP de manera más difusa (Baron *et al*, 2015).

Otra de las cefaleas ampliamente estudiadas mediante algometría de presión es la cefalea tensional. Se ha observado que los pacientes con cefalea tensional crónica y episódica con crisis frecuentes presentan un descenso generalizado en los UDP con respecto a los controles sanos, tanto en regiones trigeminales (Abboud *et al*, 2013) como extratrigeminales (Palacios-Ceña *et al*, 2017). En población pediátrica se han reproducido hallazgos similares (Fernández de las Peñas *et al*, 2010). Además, en un estudio longitudinal se observó que los pacientes con cefalea tensional episódica y UDP basales

normales presentaban una reducción en los UDP si llegaban a tener cefalea tensional crónica tras un seguimiento de 12 años. Estos datos podrían implicar que la hiperalgesia es una consecuencia de la cronificación del dolor, y no un factor de riesgo (Buchgreitz *et al*, 2008). Por último, en algunos ensayos clínicos realizados en este tipo de cefalea se han utilizado los UDP como variable de resultado (Karst *et al*, 2000).

1.2.4 Algometría en migraña

Existen múltiples trabajos que analizan el comportamiento de los UDP medidos mediante algometría de presión en la migraña. Una revisión sistemática reciente muestra de manera robusta que los pacientes con migraña presentan UDP disminuidos en áreas pericraneales con respecto a controles, sin hallarse diferencias significativas en comparación con los pacientes de cefalea tensional (Andersen *et al*, 2015). En otro estudio reciente se ha observado que esta hipersensibilidad a la presión se da también en territorios extracraneales no sintomáticos, y no difiere entre mujeres con ME y MC. En consonancia con lo anterior, habría una relación inversa de los UDP con la intensidad del dolor, y no con la frecuencia (Palacios Ceña *et al*, 2016). En pacientes con migraña estrictamente unilateral, el equipo de Fernández de las Peñas *et al* (2009) ha encontrado un descenso simétrico de los UDP sobre troncos nerviosos de ambos lados del cuerpo, tanto en territorios craneales (V1) como extracraneales (mediano, cubital y radial). Sin embargo, estos hallazgos no se han replicado en población pediátrica, donde se ha observado únicamente un descenso de los UDP en algunos territorios cefálicos. Una

posible explicación es que la corta duración de la enfermedad en niños conllevaría una menor activación de los mecanismos de sensibilización (Ferracini *et al*, 2014). Recientemente se han publicado los primeros resultados de algometría de presión dinámica en migraña. En este primer estudio se ha observado que la algometría dinámica, al contrario que la estática, sí es capaz de diferenciar entre pacientes con ME y MC (Guerrero Peral *et al*, 2017).

Las diferencias cartográficas en los UDP también son evidentes en la migraña. En un estudio reciente se ha demostrado un gradiente anteroposterior en la hipersensibilidad a la presión en pacientes con migraña, con UDP menores en las regiones craneales más anteriores (Barón *et al*, 2017). A pesar de que uso no está extendido, en los últimos años están apareciendo algunos ensayos en migraña en los que se utilizan los UDP como variable de resultado para evaluar la respuesta a tratamientos (Chatchawan *et al*, 2014; Bevilaqua-Grossi *et al*, 2016).

1.3 BLOQUEOS ANESTÉSICOS

1.3.1 Fármacos empleados en los bloqueos

Los bloqueos anestésicos son procedimientos terapéuticos ampliamente utilizados en distintos tipos de dolor de cabeza (Santos Lasaosa *et al*, 2017). Los anestésicos locales bloquean el inicio y la conducción del estímulo en todas las membranas excitables,

especialmente en las neuronas. Gracias a su forma no iónica, atraviesan la mielina y la membrana neuronal y, una vez en el citosol, se ionizan parcialmente y bloquean la apertura del canal de sodio dependiente de voltaje, uniéndose a su región interna. De esta manera impiden el disparo y la propagación del potencial de acción (Ashkenazi *et al*, 2010).

Los anestésicos locales más utilizados son los de la familia de las amidas: lidocaína al 1 y 2% (10-20 mg/ml), mepivacaína al 2% (20 mg/ml) y bupivacaína al 0,25 y 0,5% (2,5-5 mg/ml), de corta, media y larga duración, respectivamente. Además, estos se utilizan ocasionalmente de forma combinada, con diferente *ratio* entre ellos (Blumenfeld *et al*, 2013). Durante la gestación, se recomienda la utilización de lidocaína, ya que la *Food and Drug Administration* (FDA) la considera de categoría B (frente la bupivacaína o la mepivacaína, que considera de categoría C), evitando su asociación con corticoide. Para evitar los efectos adversos, se recomienda un máximo de 300 mg de lidocaína, 400 mg de mepivacaína o 175 mg de bupivacaína por sesión. La aparición de efectos adversos se puede reducir, incluso con dosis más altas, asociando vasoconstrictores que reducen la absorción sistémica del anestésico. Sin embargo, el riesgo de necrosis tisular no es desdeñable, por lo que su uso no se recomienda la actualidad (Dach *et al*, 2015).

La adición de corticoides se plantea en pacientes con cefalea en racimos y cefalea cervicogénica, y en otras cefaleas que no responden a la inyección de anestésico local únicamente. Los fármacos más utilizados son triamcinolona, metilprednisolona, betametasona y dexametasona. Es importante tener en cuenta que los corticoides pueden

producir trastornos tróficos locales, por lo que su uso debe evitarse en bloqueos de ramas trigeminales. Los aspectos más relevantes del bloqueo de cada uno de los territorios están resumidos en la tabla 1.4.

Tabla 1.4. Aspectos técnicos más relevantes del bloqueo anestésico de diferentes territorios (modificada de Santos Lasaosa *et al*, 2017).

Nervio	Jeringa/aguja/volumen	Aspectos técnicos
Occipital mayor y menor	5 ml/25-30 G/2-2,5 ml	Paciente en sedestación
Supraorbitario	1 ml/25-30 G/0,5-1 ml	Paciente en decúbito supino con la cabeza en posición neutra
Supratroclear	1 ml/30 G/0,5-1 ml	
Lagrimal	1 ml/30 G/0,5 ml	
Infratroclear	1 ml/30 G/0,5 ml	
Nasal externo	1 ml/30 G/0,5 ml	
Infraorbitario	1-2 ml/25-30 G/0,5-1 ml	Paciente en decúbito supino con la cabeza girada hacia el lado contrario
Auriculotemporal	1-2 ml/25-30 G/0,5-1 ml	

1.3.2 Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor

La técnica de bloqueo anestésico más utilizada en la práctica clínica es el bloqueo del nervio occipital mayor (NOM). En los segmentos medulares más altos de la región cervical, las neuronas sensitivas que inervan la región occipital se entrelazan con las neuronas del núcleo espinal del trigémino. Además, existe una convergencia funcional de las fibras trigeminales y cervicales sobre las mismas neuronas de segundo orden. Por tanto, al bloquear la entrada de impulsos nociceptivos de los primeros segmentos cervicales, el bloqueo anestésico podría actuar sobre el complejo trigémino-cervical y así modular la transmisión de aferencias trigeminales (Levin, 2010).

El NOM o nervio de Arnold es uno de los nervios sensitivos de mayor longitud. Recoge la sensibilidad de un área muy amplia de la región craneal posterior, que se extiende desde la zona suboccipital hasta el vértex. Se forma a partir del ramo posterior del segundo nervio cervical (C2) y, dentro de la sustancia gelatinosa de la médula espinal, sus fibras aferentes se entremezclan con las del tracto descendente y el núcleo espinal del trigémino. A cada lado, el NOM abandona el conducto raquídeo atravesando el ligamento atlantoaxial posterior. A continuación se dirige en sentido inferolateral, hacia la zona donde se localiza la carilla de la articulación cigapofisaria que une las vértebras C2 y C3. Posteriormente describe una curva alrededor del músculo oblicuo inferior de la cabeza y asciende por delante del músculo semiespinoso de la cabeza, en un nivel más profundo. A unos 2 cm por fuera y por debajo de la protuberancia occipital externa, el NOM emerge y se hace superficial, tras atravesar la inserción tendinosa del músculo trapecio, o bien el

espacio que queda entre el trapecio y el semiespinoso. De este modo alcanza el tejido subcutáneo de la región suboccipital, quedando habitualmente situado por dentro de la arteria occipital, aunque la relación anatómica es variable y sus ramas pueden quedar imbricadas con esta arteria (figura 1.5). Finalmente, el NOM acaba ramificándose por la parte posterior del cuero cabelludo (Bovim *et al*, 1991; Cicala y Jernigan, 1993; Becser *et al*, 1998; Rouvière y Delmas, 2005).

No existe una técnica estandarizada única para el bloqueo de este nervio. Con respecto al punto de inyección, habitualmente se utilizan dos localizaciones:

- Abordaje proximal: Se inyecta el anestésico a unos 3 cm por debajo y 1,5 cm lateral a la tuberosidad occipital (figura 1.6, punto A). Con esta técnica es posible inyectar un mayor volumen anestésico, y se infiltran además los músculos paravertebrales, por lo que puede haber una respuesta adicional (Young *et al*, 2008).
- Abordaje distal: Esta inyección se realiza sobre el punto de Arnold, una vez que el nervio se encuentra fuera del tejido muscular (figura 1.6, punto B). Esta es la localización que recomienda la Sección de Procedimientos Intervencionistas de la Sociedad Americana de Cefaleas (Ashkenazi *et al*, 2010).

La posición más recomendable para llevar a cabo el bloqueo es con el paciente en sedestación y el médico a su espalda. Se utilizan agujas de 25 a 30 Gauge (G) y jeringas de 5 ml (se inyectan habitualmente entre 2 y 2,5 ml de solución anestésica en cada lado), con la aguja colocada en sentido craneal. Se debe intentar localizar la arteria occipital antes de

la punción (ya que ésta discurre en paralelo y lateral al NOM), y aspirar antes de cada inyección, para asegurar la situación extraarterial de la punción. Se puede inyectar un tercio del total con la aguja insertada en vertical y, tras salir a zona subcutánea, cambiar la orientación 30° a cada lado, inyectando un tercio del volumen en cada dirección.

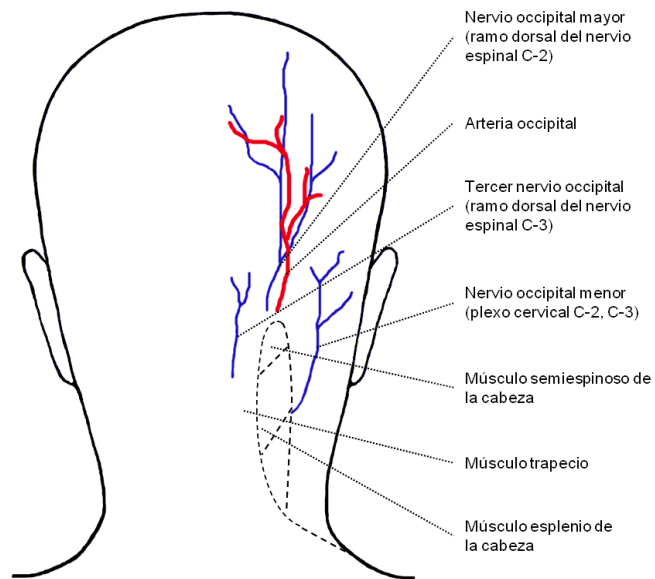


Figura 1.5. Relación anatómica del nervio occipital mayor con otras estructuras de la región occipital.

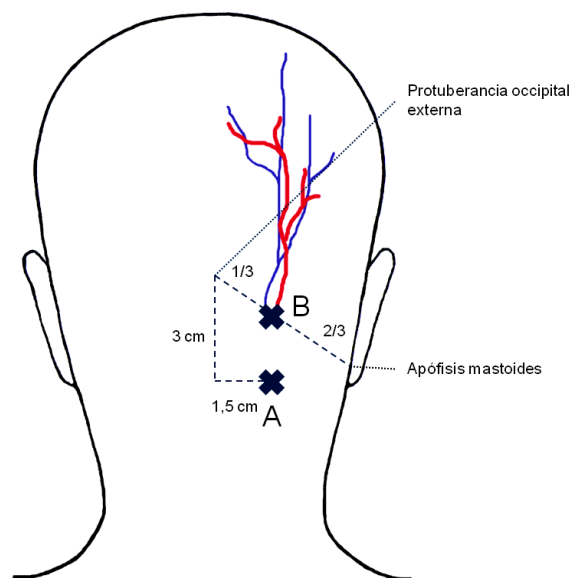


Figura 1.6. Puntos habituales de inyección en los bloqueos del nervio occipital mayor: abordaje proximal (punto A), y abordaje distal (punto B, o de Arnold).

1.3.3 Bloqueos anestésicos en migraña

La migraña es una de las entidades en las que con mayor frecuencia se aplican los bloqueos anestésicos. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha han arrojado resultados variados, y en algunos casos contradictorios (Robbins, 2014).

El primer ensayo doble ciego y controlado con placebo en migraña mediante bloqueo del NOM fue el que publicaron Piovesan *et al* en 2001. El estudio se realizó en 37 pacientes con ME, con una frecuencia de dolores de cabeza relativamente baja (3,6 al mes), y con un diseño cruzado. Un grupo recibió primero bupivacaína al 0,5 %, y al mes placebo (suero salino), y el otro los mismos tratamientos pero en orden inverso. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el número de crisis entre los dos grupos de tratamiento.

El equipo de Ashkenazi *et al* analizó en 2008 si la asociación del anestésico local con un corticoide aumentaba la eficacia del bloqueo en pacientes con MC. Para ello los pacientes se aleatorizaban a recibir anestésico local (lidocaína al 2% y bupivacaína al 0,5%) con suero salino o con triamcinolona. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las variables clínicas evaluadas. Otros ensayos controlados posteriores han obtenido resultados similares (Saracco *et al*, 2010; Kashipazha *et al*, 2014), por lo que no se recomienda la adición de corticoide al anestésico en el bloqueo del NOM en pacientes con migraña.

En 2015, el grupo de Inan *et al* llevó a cabo un nuevo ensayo clínico con bloqueo del NOM en migraña, esta vez dirigido exclusivamente a pacientes con MC. Se trataba de un diseño en el que los 84 pacientes reclutados se aleatorizaban a recibir, o bien suero salino, o bien bupivacaína, una vez a la semana durante 4 semanas. Posteriormente, todos los pacientes eran tratados con bupivacaína, una vez al mes, durante 2 meses. Los resultados demostraron que el bloqueo del NOM era seguro y eficaz, con una reducción significativa en el número de días de dolor de cabeza al mes, así como en la duración y la intensidad del dolor. Un estudio reciente de diseño similar, también en pacientes con MC, obtuvo resultados también positivos (Gul *et al*, 2017).

También en 2015, Dilli *et al* publicaron otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en migraña, esta vez tanto en pacientes con ME (con más de un episodio a la semana) como en pacientes con MC. Los pacientes eran aleatorizados a recibir un bloqueo del NOM con 2,5 ml de bupivacaína al 0,5% y 20 mg de metilprednisolona (grupo activo, n=33), o con 2,75 ml de suero salino y 0,25 ml de lidocaína al 1% (grupo placebo, n=30). En las 4 semanas tras la intervención no se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la frecuencia de días de cefalea de intensidad moderada o grave.

Aparte de los estudios aleatorizados de los que hemos hablado, se han publicado numerosos estudios prospectivos no controlados en los que se analizaba también el uso del bloqueo del NOM en pacientes con migraña. Uno de ellos resulta de especial interés al haberse realizado en nuestro medio, por el grupo de Ruiz Piñero *et al* en 2016. Este

estudio tenía un diseño prospectivo y abierto, sin grupo control. Incluía 60 pacientes con migraña (71,1% con MC) en los que ya se había ensayado algún tratamiento preventivo. Todos los pacientes debían presentar sensibilidad a la palpación en el punto de emergencia de al menos un nervio occipital o supraorbitario, realizándose el bloqueo anestésico sobre los nervios sensibles. Después de 3 meses, el 38,3% de los pacientes tuvo un periodo libre de dolor durante un mínimo de 2 semanas (respuesta completa), y el 40% tuvo una reducción del 50% en el número de días de dolor y/o intensidad durante un mínimo de 2 semanas (respuesta parcial). Únicamente hubo ausencia de respuesta en el 21,7%. Los factores asociados con peor respuesta fueron una edad avanzada y un mayor tiempo de evolución de la migraña.

Recientemente se ha publicado un ensayo piloto no controlado en el que se utilizaba la inyección de lidocaína al 10% sobre el NOM. Este bloqueo utilizando altas concentraciones de anestésico pretendía obtener una respuesta más prolongada, provocando neurolisis, en diferentes tipos de dolores de cabeza. En los pacientes con migraña se observó una mejoría clínica significativa, con una duración media de hasta 5 meses, y sin efectos adversos relevantes (Kim *et al*, 2016).

Por último, existen varios estudios no controlados que muestran la utilidad del bloqueo del NOM como tratamiento sintomático agudo en episodios de migraña (Ashkenazi *et al*, 2005; Young *et al*, 2008), crisis de migraña hemipléjica (Rozen, 2007; Casas-Limón *et al*, 2015) o de tronco del encéfalo (Baron *et al*, 2010), y auras migrañosas prolongadas o persistentes (Cuadrado *et al*, 2017). Se ha planteado que la respuesta al

bloqueo del NOM podría servir como factor predictor de la respuesta a la implantación de neuroestimuladores occipitales, pero esta es una cuestión controvertida (Kinfe *et al*, 2015).

2. JUSTIFICACIÓN

La migraña es una entidad de alta prevalencia y está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de discapacidad. Dentro del espectro clínico de la migraña, los pacientes con migraña crónica (MC) son los más afectados. Son varios los estudios que han demostrado que la MC tiene mayor impacto que la migraña episódica (ME) en la calidad de vida. Además, los pacientes con MC presentan mayores niveles de comorbilidad con otros trastornos médicos y psiquiátricos, y hacen un mayor uso de los recursos sanitarios.

La MC tiene un estatus de “entidad joven”, de reciente descripción, lo que conlleva dos consecuencias principales. Primero, el conocimiento de su fisiopatología es aún pobre. Existen varios modelos que explican el origen y perpetuación del dolor, sin haberse llegado a un consenso. Segundo, la evidencia de los tratamientos utilizados, de momento, es reducida. Actualmente, la mayoría del arsenal terapéutico utilizado en la MC ha adquirido su prueba experimental a través de estudios realizados en la ME. De hecho, los únicos tratamientos con nivel de evidencia tipo I en MC son el topiramato y la onabotulinumtoxinA.

Una de las limitaciones de los tratamientos preventivos utilizados en la migraña, crónica o episódica, es que tienen un periodo de latencia que se puede prolongar desde varios días a varias semanas. En el caso de la MC, se hace evidente la necesidad de terapias de acción rápida que sirvan para aliviar la dramática situación clínica de los pacientes mientras que los preventivos clásicos inician su efecto. El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) es un procedimiento sencillo, de bajo coste y seguro, que

algunos profesionales aplican en pacientes con migraña. Existen indicios de que un porcentaje importante de los pacientes con MC se podrían beneficiar de este tratamiento, siendo una de las principales ventajas su rapidez de acción. Sin embargo, aún se requieren ensayos clínicos aleatorizados para aportar solidez y un suficiente nivel de evidencia a su utilización en la práctica clínica.

.

3. HIPÓTESIS

En pacientes con migraña crónica:

1. El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) reduce los días de cefalea moderada o intensa en la semana posterior al procedimiento en mayor medida que el placebo.
2. El bloqueo anestésico del NOM reduce los días de cefalea de cualquier intensidad en la semana posterior al procedimiento en mayor medida que el placebo.
3. El bloqueo anestésico del NOM reduce el consumo de fármacos sintomáticos para la migraña en la semana posterior al procedimiento en mayor medida que el placebo.
4. El bloqueo anestésico del NOM es seguro y bien tolerado.
5. El bloqueo anestésico del NOM se sigue de mayores incrementos de los umbrales de dolor a la presión (UDP) en el territorio del trigémino que la administración de placebo, en mediciones realizadas a la hora y a la semana del procedimiento.
6. El bloqueo anestésico del NOM se sigue de mayores incrementos de los UDP en regiones extracefálicas (mano, pierna) que la administración de placebo, en mediciones realizadas a la hora y a la semana del procedimiento.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GENERALES

1. Evaluar la eficacia y seguridad del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) en mujeres con migraña crónica (MC) a corto plazo, analizando los cambios producidos en parámetros clínicos durante la semana siguiente al procedimiento.
2. Valorar el efecto del bloqueo anestésico del NOM sobre el grado de sensibilización central en estas mismas pacientes, analizando los cambios algométricos en diferentes regiones anatómicas de forma inmediata y a la semana del procedimiento.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar los cambios que se producen en el número de días de cefalea moderada o intensa en las pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM, en comparación con el placebo, durante la semana posterior al procedimiento.
2. Evaluar los cambios que se producen en el número de días de cefalea de cualquier intensidad en las pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM, en comparación con el placebo, durante la semana posterior al procedimiento.
3. Evaluar los cambios que se producen en el consumo de fármacos sintomáticos en las pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM, en comparación con el placebo, durante la semana posterior al procedimiento.

4. Evaluar los efectos adversos que se producen en las pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM, en comparación con el placebo, durante la semana posterior al procedimiento.
5. Evaluar los cambios que se producen en los umbrales de dolor a la presión (UDP) sobre el territorio del trigémino (nervio supraorbitario, infraorbitario y mentoniano) en pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM a la hora y a la semana de la intervención, en comparación con el placebo.
6. Evaluar los cambios que se producen en los UDP en puntos extracefálicos (mano, pierna) en pacientes con MC tratadas mediante bloqueo anestésico del NOM a la hora y a la semana de la intervención, en comparación con el placebo.

5. MATERIALY MÉTODOS

5.1 DISEÑO Y PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio se diseñó como un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado con placebo, con enmascaramiento doble ciego. Antes de su puesta en marcha, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (CEIC; código interno: 11/263), y registrado posteriormente en la base de datos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02188394>).

Las pacientes se reclutaron mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre septiembre de 2013 y mayo de 2015, hasta alcanzar un total de 36. Todas las pacientes accedieron a participar en el estudio mediante un consentimiento informado antes de la aleatorización. Las 36 pacientes reclutadas fueron asignadas utilizando una aleatorización restrictiva en bloques de seis con el programa *Random Org* (www.random.org), bien al grupo experimental (bloqueo del nervio occipital mayor [NOM] con un anestésico local) o bien al grupo placebo (inyección de suero fisiológico), de modo que cada grupo quedó integrado por 18 pacientes. En el transcurso del estudio, ni las pacientes ni los investigadores encargados del procedimiento y de la observación tenían conocimiento del tipo de sustancia inyectada.

En el diseño del estudio se siguieron las directrices de la Sociedad Internacional de Cefaleas (*International Headache Society*, IHS; Silberstein *et al*, 2008) para ensayos clínicos de tratamientos preventivos en migraña crónica (MC), así como las recomendaciones de la

Sociedad Americana de Cefaleas (*American Headache Society, AHS*) para la realización de estudios sobre eficacia de los bloqueos anestésicos (Ashkenazi *et al*, 2010). Así mismo, se siguieron las recomendaciones habituales para los estudios de algometría y las mediciones de umbrales de dolor a la presión (UDP; Ylinen *et al*, 2007).

El protocolo del estudio se estructuró en los siguientes pasos (ver figura 5.1):

- Reclutamiento e información a las pacientes.
- Primer periodo basal de observación, con registro en un calendario de los episodios de cefalea, la duración, la intensidad máxima alcanzada (leve, moderada o intensa) y el consumo de fármacos sintomáticos para la cefalea, junto con la respuesta a los mismos, a lo largo de una semana.
- Algometría basal, con medición de los UDP en varios puntos cefálicos y extracefálicos inmediatamente antes de la intervención (T0).
- Intervención mediante bloqueo anestésico del NOM o inyección de placebo.
- Algometría post-intervención precoz, en los mismos puntos, una hora después del procedimiento (T1).
- Segundo registro del calendario de cefaleas, en el transcurso de la siguiente semana.
- Algometría post-intervención tardía, una semana después del procedimiento (T2).

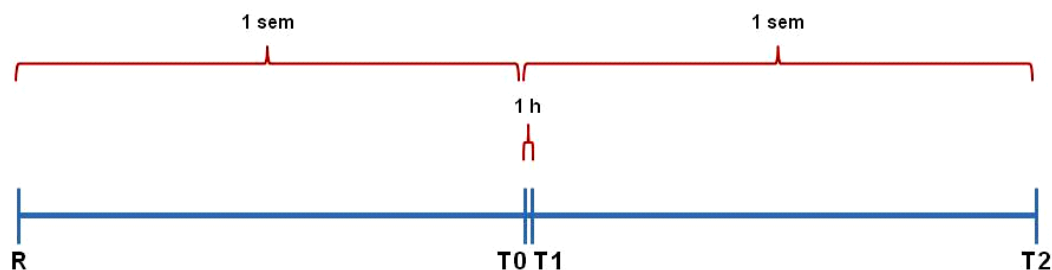


Figura 5.1. Fases del estudio con cada paciente (R: reclutamiento; T0: algometría basal, previa a la intervención; T1: algometría post-intervención precoz, una hora después de la intervención; T2: algometría post-intervención tardía, una semana después de la intervención).

5.2 PROCEDENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Las pacientes fueron reclutadas en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos. A esta unidad se remiten pacientes desde los ambulatorios del área y también desde otras consultas del hospital. Esto último ocurre cuando los pacientes presentan cefaleas poco frecuentes o de difícil caracterización, o bien cuando sufren cefaleas refractarias o crónicas (p. ej. MC). En esta consulta especializada se atienden unos 500 pacientes al año, de entre los cuales más de la mitad presentan migraña, muchos de ellos MC. Otras unidades de estas características tienen una afluencia similar (Guerrero *et al*, 2011).

El cálculo del tamaño muestral se basó en un estudio preliminar con 18 pacientes. Para un nivel alfa de 0,05 y una potencia estadística deseada de 80%, el tamaño muestral calculado fue de 36 pacientes (18 por grupo de tratamiento).

5.3 SELECCIÓN DE LAS PACIENTES

5.3.1 Criterios de inclusión

- Sexo femenino.
- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Migraña crónica definida por los criterios de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas, versión beta (*International Classification of Headache Disorders , 3rd edition, beta version*; ICHD-3 beta; Anexo I).

5.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que hubieran comenzado o cambiado la pauta de un tratamiento preventivo de migraña en los últimos 3 meses.
- Pacientes que cumplieran los criterios de cefalea por uso excesivo de analgésicos, según la ICHD-3 beta.
- Pacientes que hubieran recibido tratamiento con bloqueos anestésicos periféricos, punciones secas o inyección de toxina botulínica en los últimos 6 meses.
- Hipersensibilidad o reacciones alérgicas conocidas a anestésicos locales tipo amida.
- Embarazo o lactancia.
- Antecedentes personales de abuso de alcohol o drogas ilegales.

- Antecedentes personales de un trastorno psiquiátrico grave (p. ej., un brote psicótico o una depresión mayor).
- Antecedentes personales de neurocirugía o traumatismo craneoencefálico grave.
- Enfermedad médica inestable (p. ej., cardiovascular, hepática, renal o endocrina).
- Antecedentes personales de otros síndromes de dolor crónico (p. ej., fibromialgia).
- Tratamiento crónico con opioides.
- Neuroimagen con alteraciones de relevancia clínica.
- Marcadores inflamatorios en sangre (proteína C reactiva, PCR, o velocidad de sedimentación globular, VSG) elevados.
- Puntuación basal ≥ 19 en la segunda edición del inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, second edition; BDI-II; Beck et al, 1996; Anexo II).
- Puntuación basal ≥ 31 en la subescala de estado del cuestionario de ansiedad estado-rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI; Gaudry et al, 1975; Anexo III).
- Presencia de cefalea moderada o intensa el día de la algometría basal (T0).
- Incapacidad para entender y cumplimentar un consentimiento informado, o para llevar a cabo un registro adecuado de las cefaleas

5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

5.4.1 Variables demográficas y clínicas basales

- Edad (años).
- Índice de masa corporal (IMC, kg/m^2).
- Tiempo transcurrido desde el inicio de la migraña (años).
- Tiempo transcurrido desde el inicio de la migraña crónica (MC, años).
- Lateralización del dolor (izquierdo, derecho, bilateral).
- Hipersensibilidad del NOM a la palpación (sí, no).
- Presencia de aura (sí, no).
- Medicación profiláctica utilizada (beta-bloqueantes, neuromoduladores, antidepresivos, flunarizina, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina – IECA-, otros).
- Medicación sintomática aguda utilizada (analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos -AINE-, triptanes, opioides, otros), y frecuencia de consumo (días/mes).

5.4.2 Variables de resultado

Variable de resultado primaria

- Variación media en el número de días con cefalea moderada o intensa (días/semana).

Variables de resultado secundarias

- Tasa de respondedores (%).
- Variación media de los días con cefalea de cualquier intensidad (días/semana).
- Variación media en el número de días con consumo de medicación sintomática (días/semana).
- Variación media en los UDP medidos en cada uno de los puntos cefálicos y extracefálicos (kg/cm^2).
- Aparición de reacciones adversas (sí/no, y tipo de reacción adversa).
- Aparición de factores desencadenantes de migraña (sí/no, y tipo de factor desencadenante).

Siguiendo las recomendaciones de la IHS para ensayos clínicos en MC (Silberstein *et al*, 2008), definimos nuestra variable de resultado primaria como la reducción media en el número de días a la semana con cefalea moderada o intensa, cuantificados como días con dolor de cabeza de duración mayor o igual a 4 horas, con pico de intensidad

moderada o elevada, o de cualquier duración e intensidad si la paciente respondía a la toma de un triptán o un ergótico.

Como variables de resultado secundarias, establecimos: (i) la tasa de respondedores, definida como la proporción de pacientes que mostraron una reducción en los días de dolor moderado o intenso del 50% o superior; (ii) la reducción media en el número de días a la semana con cefalea de cualquier intensidad (leve, moderada o intensa), cuantificados como días con dolor de cabeza de duración mayor o igual a 4 horas, o de cualquier duración si la paciente respondía a la toma de un triptán o un ergótico; (iii) la reducción de la frecuencia de uso de medicación sintomática, medida como el número de días a la semana en los que la paciente hacía uso de medicación sintomática (analgésicos, AINE, triptanes o ergóticos), y (iv) el incremento medio en los UDP medidos en cada uno de los puntos cefálicos y extracefálicos. Además registramos los factores desencadenantes de migraña en la semana previa y posterior a la intervención, y las reacciones adversas tras el procedimiento.

5.5 CALENDARIO DE CEFALEAS

Los datos de las variables de resultado clínicas se recogieron mediante un calendario de cefaleas (Anexo IV). Durante las semanas previa y posterior a la intervención, se pedía a las pacientes que registraran en este calendario todos los episodios de dolor, su duración e intensidad (leve, moderada o intensa), así como la

medicación sintomática que tomaban y la respuesta a ésta. También se les pidió que notificaran los desencadenantes de migraña relevantes que ocurrieran durante esos días, como por ejemplo la menstruación o el estrés psicológico. Así mismo se las instruyó para que dejaran por escrito cualquier reacción adversa que percibieran tras la intervención.

5.6 UMBRALES DE DOLOR A LA PRESIÓN

Los estudios de algometría con medición de umbrales de dolor a la presión (UDP) se llevaron a cabo por una única investigadora (P.N.E.) con enmascaramiento, con la paciente colocada en decúbito supino sobre una camilla, en un ambiente relajado. En el momento de la exploración la paciente debía estar libre de dolor o tener tan sólo un dolor leve, sin haber consumido fármacos sintomáticos (analgésicos, antiinflamatorios, ergóticos o triptanes) durante las 12 horas previas a la exploración. Como aparato de medición, se empleó un algómetro de presión analógico modelo Wagner® FDK 20 (*Wagner Instruments, Greenwich, EEUU*). Este dispositivo está formado por un disco de goma con una superficie de 1 cm^2 unido al polo de un indicador de presión, con un rango de valores de $0\text{-}10\text{ kg/cm}^2$ y una precisión de 100 g (o, en libras, 20Lb x 25lb). En cada punto, el explorador debía orientar el algómetro en dirección perpendicular a la superficie de apoyo, sujetándolo entre los dedos segundo y tercero de su mano izquierda. Una vez en posición estable, se aplicaba una presión gradual con la mano derecha, con un ritmo aproximado de $1\text{ kg/cm}^2/\text{s}$, y el paciente debía avisar al evaluador cuando la sensación de presión cambiaba a una sensación de molestia o de dolor.

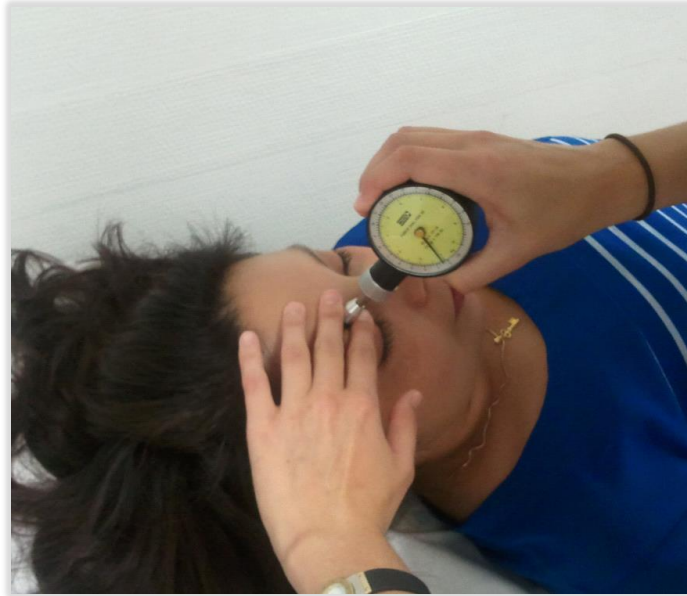


Figura 5.2. Algometría de presión sobre el nervio supraorbitario derecho.

Los UDP se midieron de forma bilateral y simétrica en tres puntos cefálicos y dos extracefálicos (figura 5.2):

- Emergencia del nervio supraorbitario, en la escotadura orbitaria (rama de la primera división del trigémino, V1).
- Salida del nervio infraorbitario, a nivel del agujero infraorbitario (rama de la segunda división del trigémino, V2).
- Nervio mentoniano, a nivel de su salida a través del agujero mentoniano (rama de la tercera división del trigémino, V3).
- Cara dorsal de la mano, en el punto medio de la longitud ósea entre el segundo y el tercer metacarpiano.

- Músculo tibial anterior, tres traveses de dedo por fuera de la cresta tibial, con orientación perpendicular a la masa muscular.

Las mediciones se repitieron siempre tres veces consecutivas en cada punto, con intervalos de 20 segundos entre cada una de ellas, y se calculó posteriormente la media aritmética de los tres valores obtenidos para determinar el UDP. Esta técnica ha mostrado una excelente fiabilidad intra e interobservador (Chesterton *et al*, 2007). El valor final del UDP en cada región anatómica se obtuvo del promedio de ambos lados.

5.7 INTERVENCIÓN

El bloqueo anestésico fue realizado en todos los casos por un investigador con amplia experiencia en este procedimiento (A.A.S.). Para asegurar el enmascaramiento, el material para el bloqueo anestésico se preparaba en una sala contigua por un investigador diferente (M.L.C.P.). Para la inyección se utilizaron agujas de 30 G y jeringas de 5 ml, cargadas con bupivacaína al 0,5% (tratamiento activo), o bien con suero salino al 0,9% (placebo).

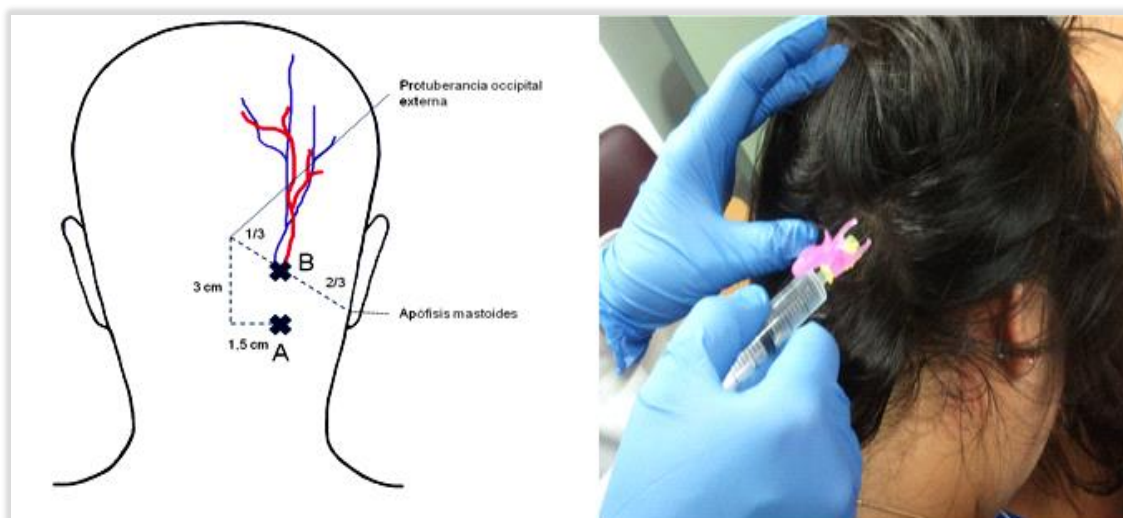


Figura 5.3. Punto de inyección del anestésico en el bloqueo del nervio occipital derecho, 3 cm por debajo y 1,5 por fuera de la protuberancia occipital externa (A, en la figura).

El procedimiento se llevó a cabo con la paciente sentada en una silla, con los codos apoyados sobre la mesa y la frente apoyada sobre sus manos. Se aplicó desinfectante en el cuero cabelludo y se localizó el punto de inyección 3 cm por debajo y 1,5 cm por fuera de la protuberancia occipital externa (figura 5.3). Sobre cada uno de los dos NOM (derecho e izquierdo) se inyectaban 2 ml del preparado correspondiente (bupivacaína al 0,5% o suero salino al 0,9%), comprobando previamente mediante aspiración cuidadosa que la aguja no hubiera perforado un vaso sanguíneo. Tras el procedimiento las pacientes permanecían en observación al menos 10 minutos, y se registraban todas las posibles reacciones adversas.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis por intención de tratar. La comparación entre grupos en cuanto a las variables basales se llevó a cabo de acuerdo con su relevancia clínica, siguiendo las recomendaciones CONSORT (*CONsolidated Standards of Reporting Trials*). La fiabilidad de las medidas algométricas en cada punto se comprobó mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de los UDP en ambos lados utilizando el test de la t de Student emparejada.

Las diferencias entre las variables de resultado clínicas y algométricas de ambos grupos se evaluaron mediante el análisis multivariado de la varianza (*Multivariate analysis of variance*, MANOVA) para medidas repetidas, con el tiempo como factor intrasujeto y el grupo como factor intersujeto. El tamaño del efecto (la reducción absoluta) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) se estimó mediante la prueba t de Student emparejada. Se elaboró además un modelo ajustado por el uso de tratamiento profiláctico utilizando una regresión logística, y se calculó la *odds ratio* (OR) de la tasa de respondedores con un IC del 95%. Dentro de los pacientes del grupo de anestesia, estimamos la influencia de la hipersensibilidad del NOM en la tasa de respondedores utilizando un modelo logístico.

No se hizo corrección por comparaciones múltiples. Todas las variables cumplieron los criterios para datos paramétricos después de evaluar la distribución de las mismas

frente a modelos teóricos y contrastar la hipótesis de homogeneidad de varianzas. En todas las comparaciones se rechazó la hipótesis nula cuando el error alfa fue menor de 0,05 ($p < 0,05$). Como herramienta para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

5.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los procedimientos para la ejecución de este estudio siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (Rickham *et al*, *World Medical Association*, 1964), y revisada por última vez en la 64ª Asamblea General de la misma asociación en Fortaleza, Brasil (*World Medical Association*, 2013). Además, se ajustaron a la legislación que estaba vigente en nuestro país, incluyendo el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (Boletín Oficial Español, BOE; número 33, de 7 de febrero de 2004).

Para ser incluidas, todas las pacientes fueron informadas sobre su situación clínica, la finalidad del estudio y los posibles riesgos y beneficios de su participación (Anexo V), y otorgaron libremente su consentimiento por escrito (Anexo VI). Los resultados se registraron en una base de datos, salvaguardando en todo momento los datos personales de las pacientes, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Antes de su puesta en marcha, el proyecto fue sometido a evaluación por parte del CEIC del Hospital Clínico San Carlos. No se consideró necesaria la contratación de un seguro, ya que los bloqueos anestésicos forman parte de la práctica clínica habitual. El protocolo del estudio se dio de alta también en el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov (*www.clinicaltrials.gov*).

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Durante el periodo del estudio, 57 pacientes derivadas a la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico San Carlos por otros neurólogos fueron evaluadas para su inclusión (ver figura 6.1, diagrama de flujo según las recomendaciones CONSORT, *Consolidated Standards of Reporting Trials*; <http://www.consort-statement.org>). Veintiún pacientes fueron excluidas antes de la aleatorización: 10 por rechazar la participación en el estudio y 11 por no cumplir los criterios de inclusión. De estas últimas, seis tenían una puntuación en la subescala de estado del cuestionario de ansiedad estado-rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) ≥ 31 y/o ≥ 19 en el inventario de depresión de Beck, segunda edición (*Beck Depression Inventory*, second edition; BDI-II), y cinco presentaban cefalea moderada o intensa el día de la algometría basal (T0).

Tanto las características demográficas como clínicas basales fueron similares en ambos grupos (tabla 6.1). El rango de edad osciló entre 18 y 59 años en la cohorte total, con una media de 35,8 años (desviación estándar [DE] de 11,1). La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de la migraña fue de 17,5 años (rango intercuartílico [RIC], 11,25 – 25,75), y la mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de la migraña crónica (MC) fue 2 años (RIC 0,5 – 3,75). El 61,1% de las pacientes tenían antecedentes de aura, con una proporción similar en ambos grupos. El índice de masa corporal (IMC) medio fue 24,7 (DE 5,7), sin diferencias significativas entre grupos. Por otra parte, el 72,2% de las pacientes presentaron hipersensibilidad en el nervio occipital mayor (NOM), sin hallarse diferencias relevantes entre los brazos de tratamiento. Globalmente, la utilización de

medicación sintomática para la migraña también resultó similar entre ambos grupos, aunque las pacientes del grupo de placebo consumían triptanes, analgésicos simples y opioides en mayor proporción. La única diferencia significativa entre grupos fue el número de pacientes que tomaban tratamiento profiláctico, con una proporción de 55,6% para el grupo de placebo, y un 16,7% para el grupo de tratamiento activo. Sin embargo, el fármaco utilizado y su dosis habían permanecido estables durante un periodo mayor a los 3 meses previos al estudio en todos los casos. Más aún, todas las variables del calendario basal (semana pretratamiento) fueron comparables entre ambos grupos (tabla 6.2).

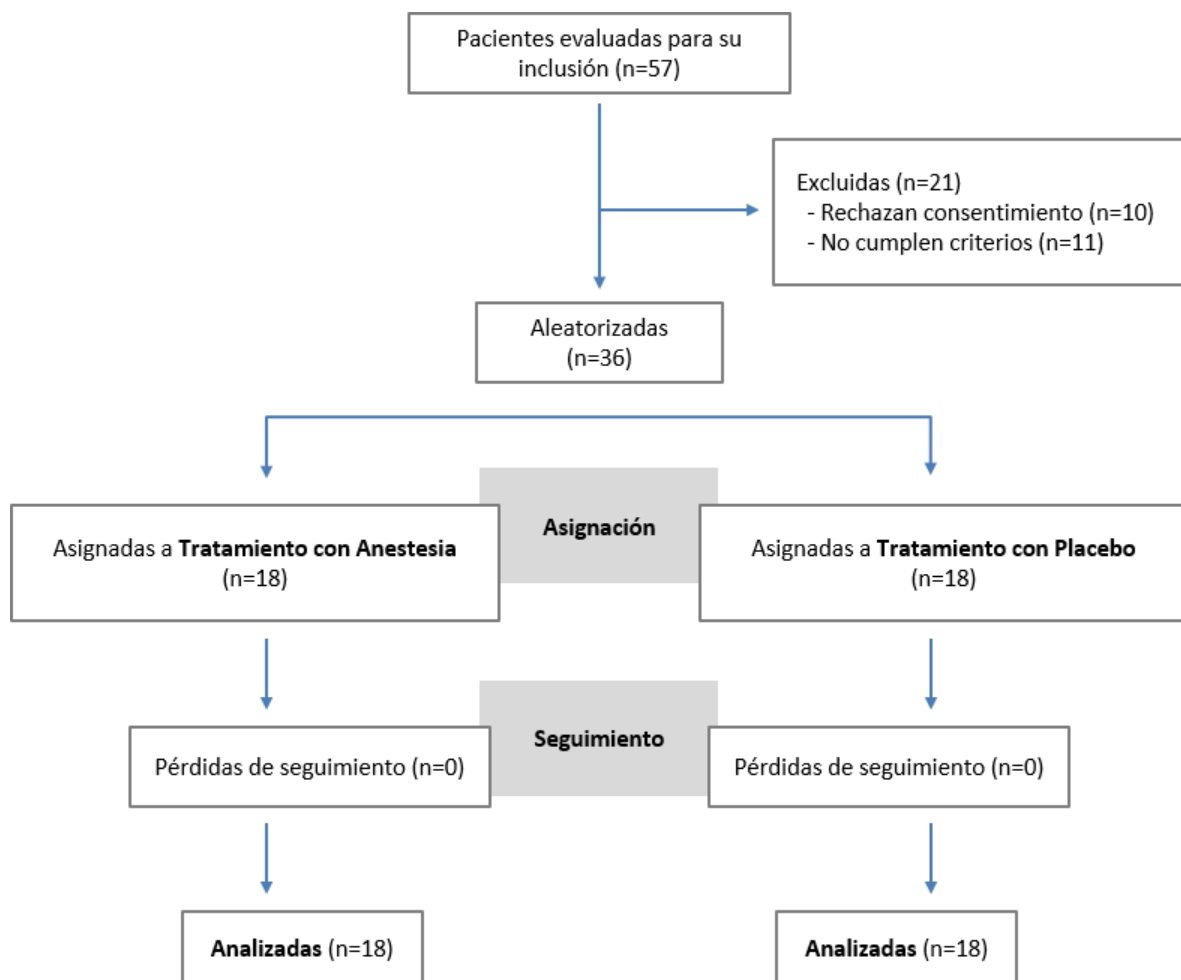


Figura 6.1. Diagrama de flujo de las participantes en el estudio.

Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas basales*

Parámetros clínicos y demográficos	Anestesia (n=18)	Placebo (n=18)
Edad, años	35,7 (8,6)	35,9 (13,4)
IMC, kg/m ²	25,8 (6,8)	23,6 (4,2)
Tiempo desde el inicio de migraña, años	20 (10,8 – 25,3)	16 (11,5 – 31,0)
Tiempo desde el inicio de MC, años	1 (0,3-3,8)	2 (0,7 – 4,0)
Aura	12 (66,7%)	10 (55,6%)
Localización del dolor:		
Izquierdo	2 (11,1%)	1 (5,5%)
Derecho	1 (5,5%)	1 (5,5%)
Bilateral	15 (83,3%)	16 (88,9%)
Hipersensibilidad del NOM	12 (66,7%)	14 (77,8%)
Tratamiento preventivo: †	3 (16,7%)	10 (55,6%)
Beta-bloqueantes	2 (11,1%)	3 (16,7%)
Neuromoduladores	1 (5,5%)	5 (27,8%)
Antidepresivos	0	2 (11,1%)
Flunarizina	0	1 (5,5%)
Inhibidores de la ECA	0	1 (5,5%)
Tratamiento sintomático agudo:		
AINE	15 (83,3%)	14 (77,8%)
Triptanes	7 (38,9%)	10 (55,6%)
Paracetamol o metamizol	1 (5,5%)	8 (44,4%)
Opioides	0	2 (11,1%)

*La edad y el IMC están expresados como media y desviación estándar; el tiempo desde el inicio de la migraña y de la MC como mediana y rango intercuartílico; las variables cualitativas se expresan como valores absolutos y porcentajes.

† Dos pacientes en el grupo placebo tomaban una combinación de dos preventivos: flunarizina y venlafaxina (n=1), nebivolol y topiramato (n=1).

IMC: Índice de masa corporal; MC: Migraña crónica; NOM: Nervio occipital mayor; ECA: Enzima convertidora de angiotensina; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

6.2 RESULTADOS CLÍNICOS Y SEGURIDAD

Los resultados clínicos del ensayo se resumen en la tabla 6.2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de resultado primaria (reducción media en el número de días de calendario de cefalea moderada o intensa) y en dos de las secundarias (tasa de respondedores, definida como proporción de pacientes con una reducción mayor o igual al 50% en los días de cefalea moderada o intensa, y reducción media en el número de días de calendario de cualquier cefalea). Para la variable principal (figura 6.2), la diferencia intragrupo fue de -2 días en reducción absoluta (intervalo de confianza al 95%, IC 95% 2,7 -1,3) en el grupo tratado con anestesia, mientras que fue de -0,4 días (IC 95%: -1,4, 0,5) en el grupo que recibió placebo ($p=0,027$). Del mismo modo, la tasa de pacientes respondedores fue mayor en el grupo de anestesia que en el de placebo (55,6% y 27,8%, respectivamente; *odds ratio* [OR] 3,25, IC 95% 1,36-7,78, $p=0,008$). Para comprobar la robustez de este hallazgo, se realizó un análisis de regresión logística ajustando por la única variable clínica basal con diferencias significativas entre grupos, la utilización de tratamiento profiláctico, confirmándose el mismo resultado (OR 2,92; IC 95% 1,19-7,15; $p=0,019$). Entre los pacientes tratados con bloqueo anestésico, la presencia o ausencia de hipersensibilidad del NOM no se asoció de manera significativa a una proporción diferente de respondedores ($p=0,424$).

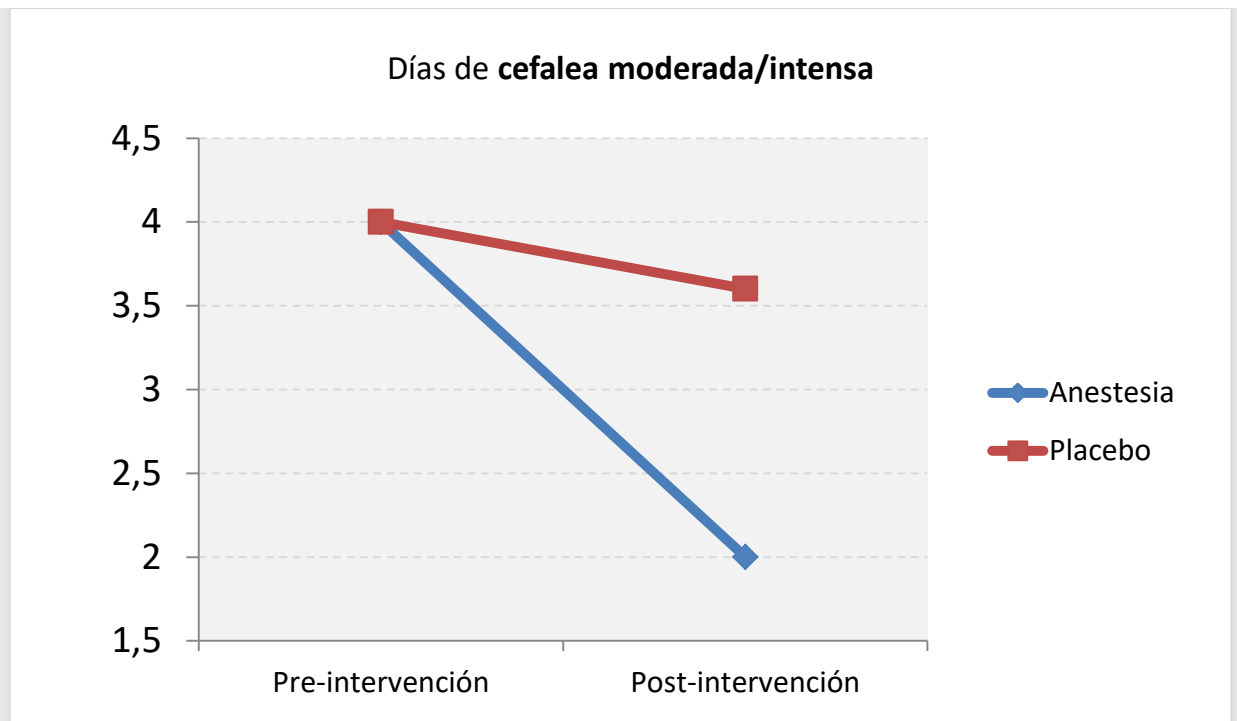


Figura 6.2. Días de cefalea moderada/intensa en las semanas pre y post-intervención.

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la reducción de días de cefalea de cualquier intensidad (figura 6.3), si bien el tamaño del efecto fue de menor magnitud en uno y otro grupo (-1,5 días en el grupo de anestesia y -0,1 en el grupo de placebo; $p=0,04$).

Aunque no se encontraron diferencias significativas entre grupos en la última variable secundaria, la reducción en el número de días con consumo de medicación sintomática (figura 6.4), el descenso fue mayor en el grupo de anestesia que en el de placebo (-1,4 y -0,9, respectivamente; $p=0,7$).

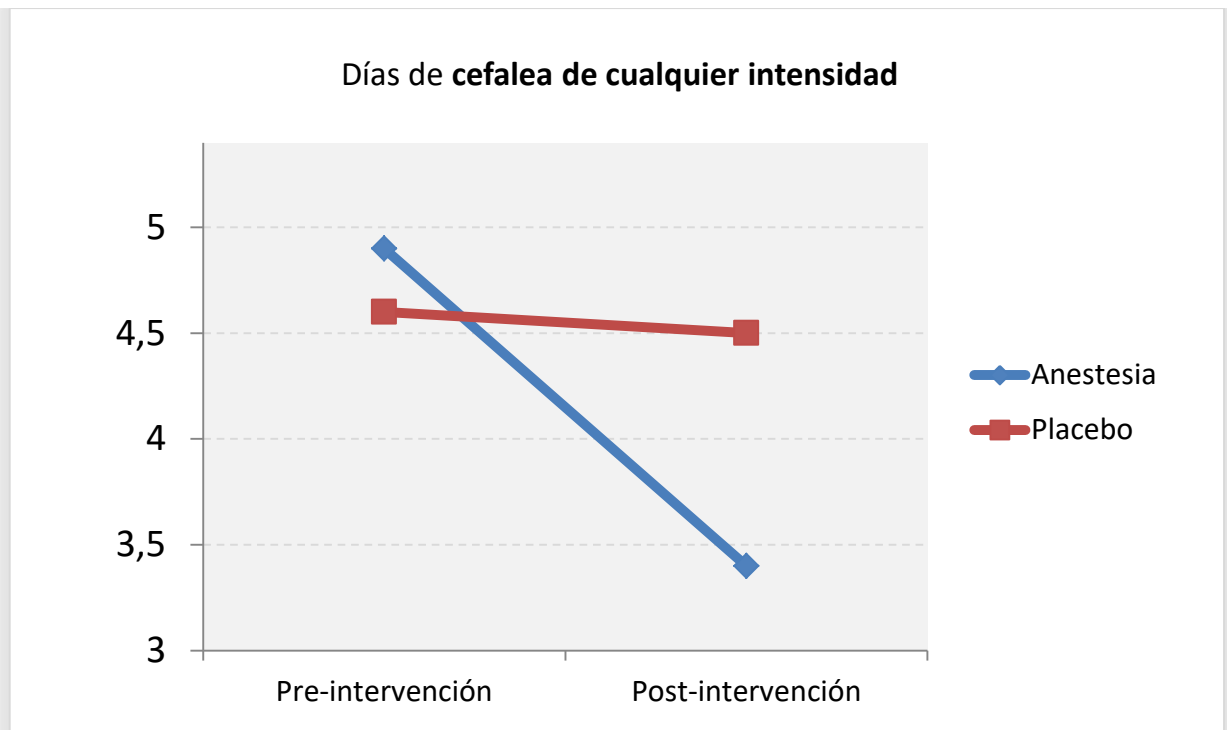


Figura 6.3. Días de cefalea de cualquier intensidad en las semanas pre y post-intervención.

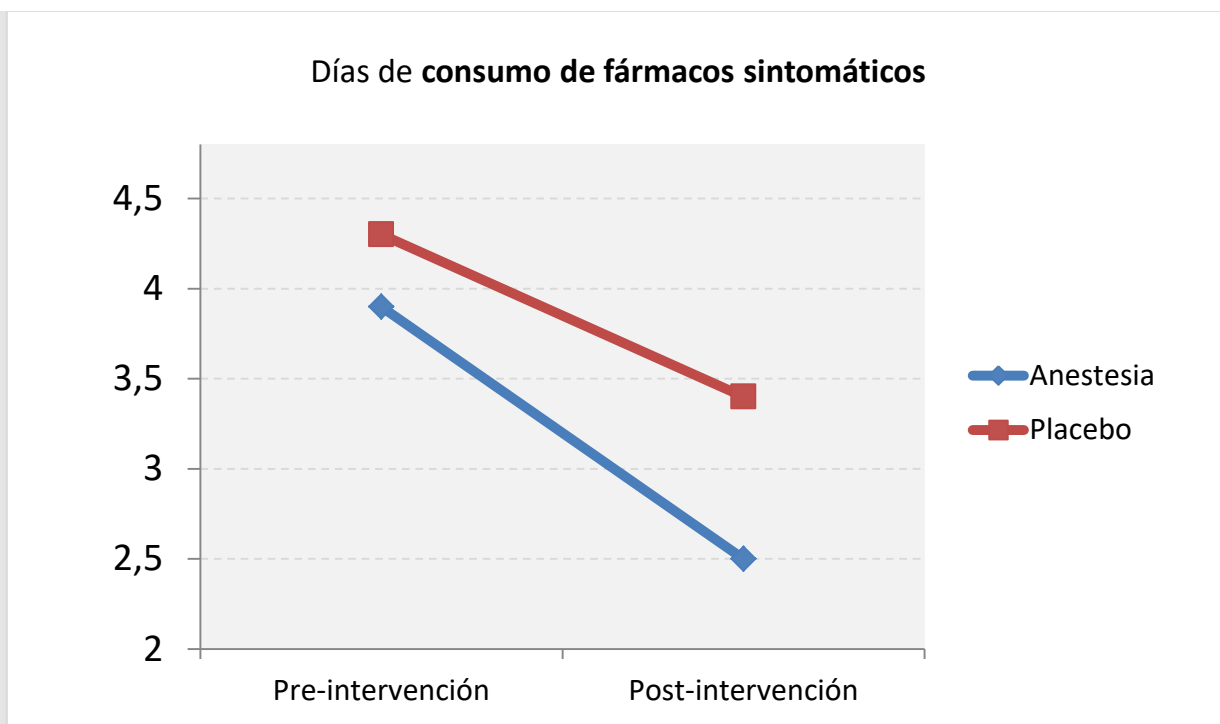


Figura 6.4. Días de consumo de medicación sintomática en las semanas pre y post-intervención.

Tabla 6.2. Variables de resultado clínicas

	Pre-intervención (una semana)	Post-intervención (una semana)	Diferencias intragrupo	Valor p entre grupos
Número de días de cefalea moderada o intensa				
Anestesia	4 (1,9)	2 (1,6)	-2 (-2,7; -1,3)	0,027
Placebo	4 (2,2)	3,6 (2,1)	-0.4 (-1,4; 0,5)	
Número de días de cualquier cefalea				
Anestesia	4,9 (1,9)	3,4 (2,6)	-1,5 (-2,3; -1,3)	0,04
Placebo	4,6 (2,1)	4,5 (2,2)	-0,1 (-0,9; 0,7)	
Número de días con consumo de medicación sintomática aguda				
Anestesia	3,9 (2,1)	2,5 (1,9)	-1.4 (-2,4; -0,5)	0,7
Placebo	4,3 (1,7)	3,4 (2)	-0,9 (-1,7; -0,1)	

Los parámetros pre y post-intervención están expresados como media y desviación estándar; las diferencias intragrupo como tamaño del efecto medio con un intervalo de confianza al 95%.

Los desencadenantes de migraña presentes durante el periodo pre- y post-intervención se resumen en la tabla 6.3. Cinco pacientes en cada grupo refirieron presentar desencadenantes de migraña durante la semana pre-intervención (tres con menstruación y dos con estrés psicológico en el grupo de anestesia; dos con menstruación y tres con estrés psicológico en el grupo de placebo). Durante la semana post-intervención, seis pacientes identificaron desencadenantes en el grupo de anestesia (tres con menstruación y tres con estrés psicológico) y cuatro en el grupo de placebo (tres con menstruación y una con estrés psicológico).

Tabla 6.3. Desencadenantes de migraña

	Anestesia	Placebo
Pre-intervención:		
Menstruación	3	2
Estrés psicológico	2	3
Post-intervención:		
Menstruación	3	3
Estrés psicológico	3	1

Globalmente, las pacientes presentaron pocos efectos adversos (tabla 6.4). Tres pacientes experimentaron síntomas presincoales inmediatamente después de la inyección (dos en el grupo placebo y una en el grupo de tratamiento activo), si bien éstos desaparecieron con medidas físicas en menos de 10 minutos. Además, otras tres pacientes (una en el grupo de tratamiento activo y dos en el de placebo) notificaron una sensación transitoria de escozor en el punto de punción, la cual se resolvió espontáneamente en menos de 5 minutos.

Tabla 6.4. Efectos adversos notificados

	Anestesia	Placebo
Presíncope	1	2
Escozor transitorio	1	2

6.3 RESULTADOS ALGOMÉTRICOS

El coeficiente de correlación intraclase para las medidas algométricas fue excelente (0,8 – 0,98). Las variaciones en los umbrales de dolor a la presión (UDP) se presentan en la tabla 6.5. De manera general, y en comparación con las mediciones basales, el valor medio de los UDP a la hora de la intervención (T0-T1) se incrementó en las pacientes tratadas con anestésico y descendió en las pacientes del grupo de placebo, tanto en los puntos de medición cefálicos como extracefálicos. Sin embargo, estos hallazgos solo alcanzaron la significación estadística en las mediciones supraorbitaria (+0,05 y -0,012 kg/cm²; p=0,022; figura 6.5) e infraorbitaria (+0,08 y -0,13 kg/cm²; p=0,013; figura 6.6). En la medición mentoniana (+0,08 y -0,1 kg/cm²; p=0,098; figura 6.7), de la mano (+0,08 y -0,09 kg/cm²; p=0,307; figura 6.8) y de la pierna (+0,03 y -0,33 kg/cm²; p=0,126; figura 6.9), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Un patrón similar se encontró en el valor medio de los UDP registrados a la semana de la intervención en comparación con los basales (T0-T2). De nuevo, únicamente se encontraron diferencias con significación estadística en las medidas supraorbitaria (+0,06 y -0,15 kg/cm²; p=0,031; figura 6.5) e infraorbitaria (+0,11 y -0,24 kg/cm²; p=0,005; figura 6.6), con diferencias no significativas a nivel del nervio mentoniano (+0,13 y -0,16 kg/cm²; p=0,065; figura 6.7), en la mano (+0,24 y -0,16 kg/cm²; p=0,128; figura 6.8) y en la pierna (+0,32 y -0,34 kg/cm²; p=0,066; figura 6.9).

Tabla 6.5. Umbrales de dolor a la presión (UDP) medidos mediante algometría.*

	T0	T1	T2	Variación T0-T1	Valor p entre grupos	Variación T0-T2	Valor p entre grupos
Supraorbitario							
Anestesia	1,42 (0,3)	1,47 (0,4)	1,48 (0,4)	0,05 (-0,06; 0,16)	0,022	0,06 (-0,1; 0,22)	0,031
Placebo	1,41 (0,3)	1,3 (0,4)	1,26 (0,3)	-0,12 (-0,22; -0,02)		-0,15 (-0,27; -0,03)	
Infraorbitario							
Anestesia	1,58 (0,3)	1,66 (0,4)	1,69 (0,4)	0,08 (-0,05; 0,21)	0,013	0,11 (-0,08; 0,3)	0,005
Placebo	1,74 (0,5)	1,6 (0,5)	1,5 (0,5)	-0,13 (-0,25; -0,02)		-0,24 (-0,38; -0,09)	
Mentoniano							
Anestesia	1,73 (0,5)	1,8 (0,5)	1,85 (0,5)	0,08 (-0,1; 0,25)	0,098	0,13 (-0,13; 0,38)	0,065
Placebo	1,78 (0,5)	1,68 (0,5)	1,62 (0,5)	-0,1 (-0,23; 0)		-0,16 (-0,36; 0)	
Mano							
Anestesia	2,73 (0,9)	2,8 (0,8)	2,97 (0,9)	0,08 (-0,16; 0,32)	0,307	0,24 (-0,1; 0,59)	0,128
Placebo	2,84 (0,9)	2,75 (0,9)	2,68 (0,9)	-0,09 (-0,35; 0,2)		-0,16 (-0,59; 0,3)	
Pierna							
Anestesia	3,65 (1,2)	3,67 (1,2)	4 (1,2)	0,03 (-0,34; 0,39)	0,126	0,32 (-0,24; 0,88)	0,066
Placebo	3,74 (1,4)	3,41 (1,2)	3,4 (1,1)	-0,33 (-0,64; -0,02)		-0,34 (-0,82; 0,1)	

* Los valores de los UDP son el promedio entre las medidas del lado derecho e izquierdo, y están expresados en Kg/cm².

Los parámetros pre y post-intervención están expresados como media y desviación estándar; las diferencias intragrupo se expresan como tamaño del efecto medio con el intervalo de confianza al 95%.

T0: algometría basal, pre-intervención; T1: algometría post-intervención precoz; T2: algometría post-intervención tardía, una semana después.

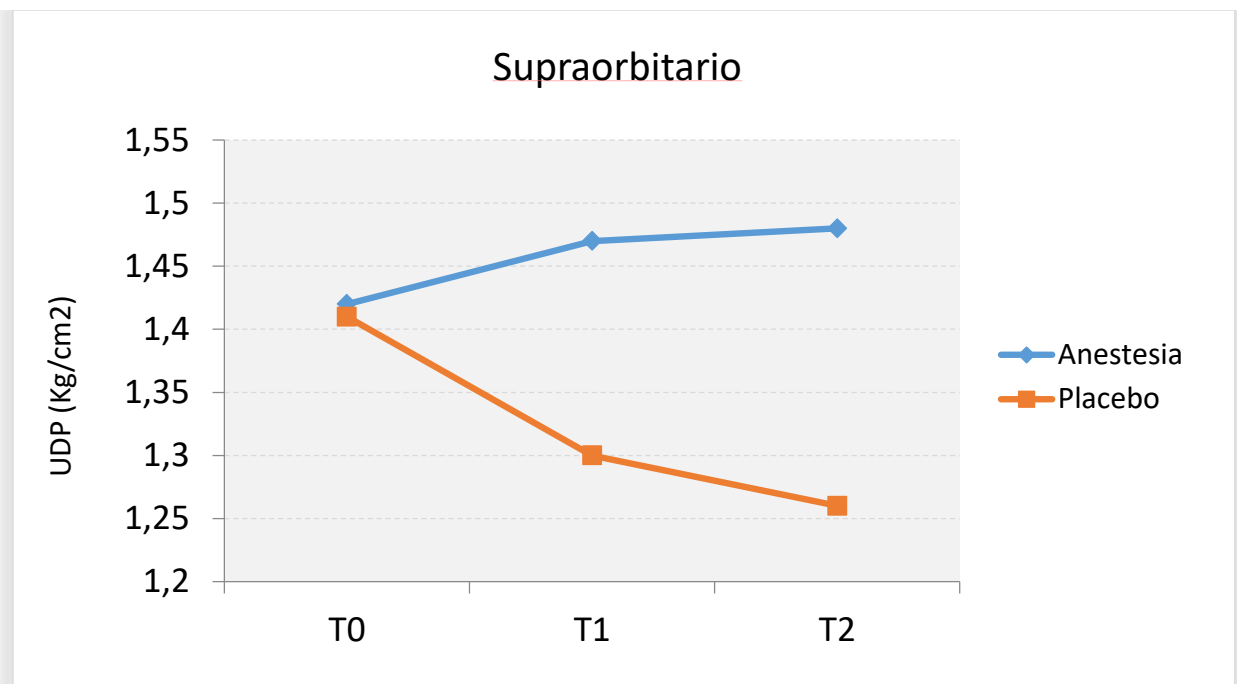


Figura 6.5. Umbrales de dolor a la presión (UDP) pre-intervención (T0), post-intervención precoz (T1) y post-intervención tardía (T2) medidos sobre el nervio supraorbitario.

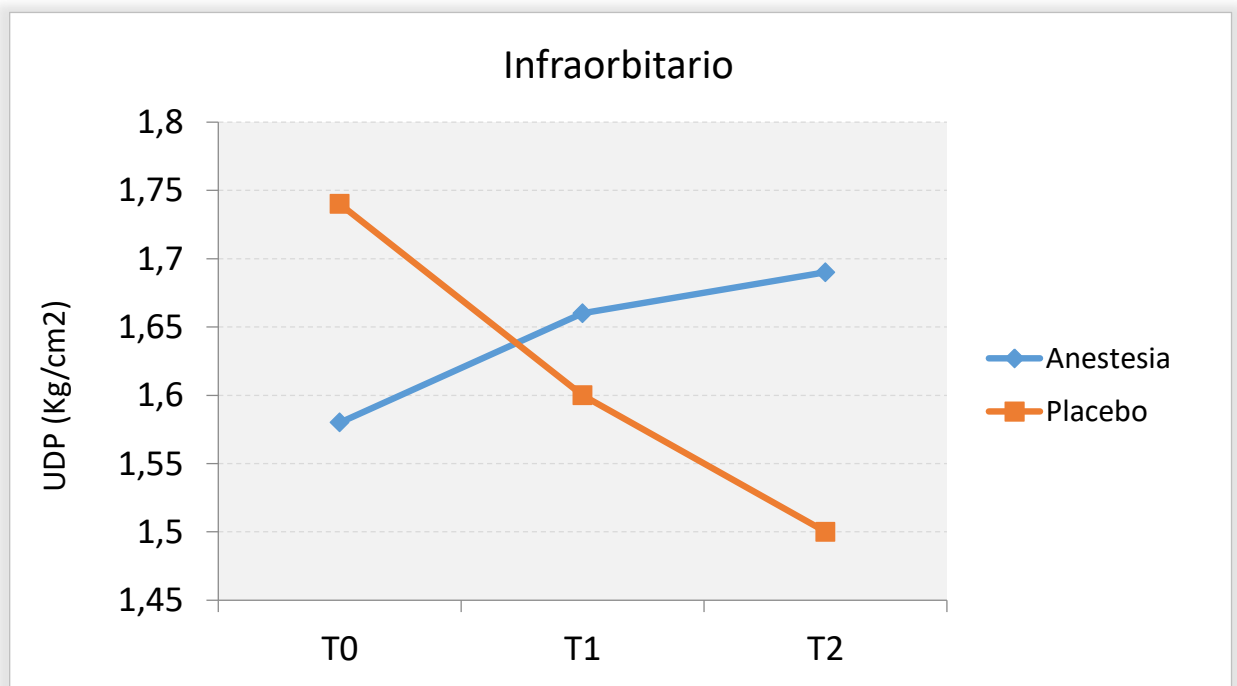


Figura 6.6. Umbrales de dolor a la presión (UDP) pre-intervención (T0), post-intervención precoz (T1) y post-intervención tardía (T2). medidos sobre el nervio infraorbitario.

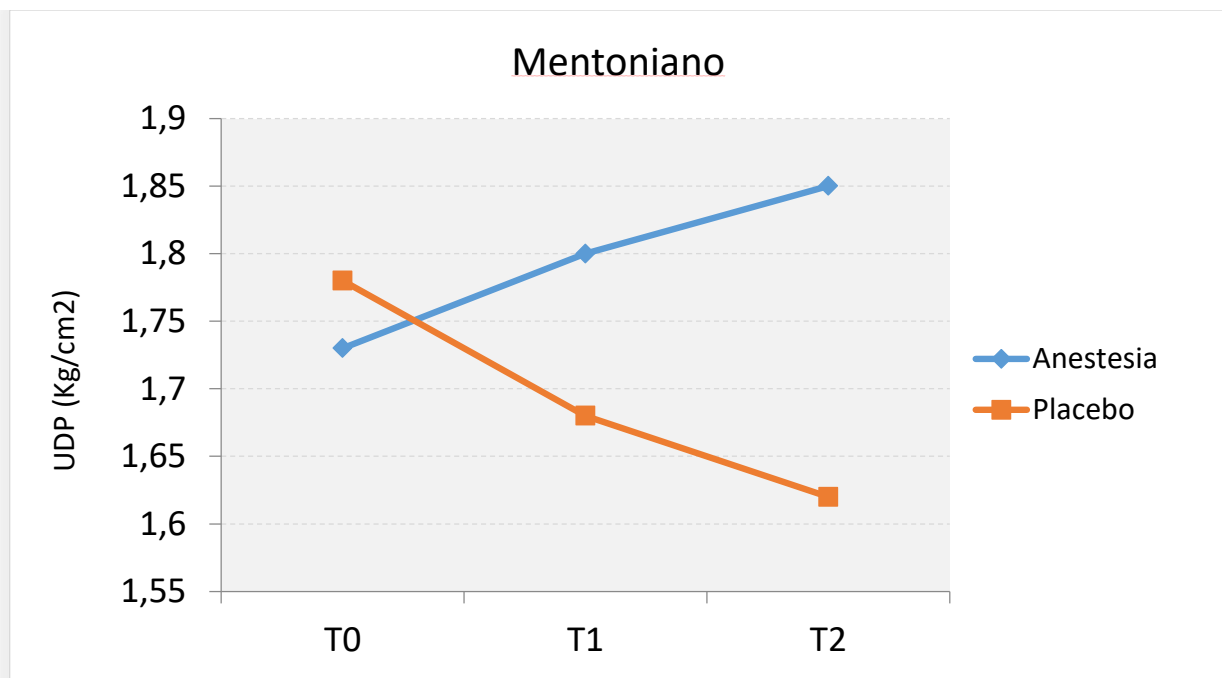


Figura 6.7. Umbrales de dolor a la presión (UDP) pre-intervención (T0), post-intervención precoz (T1) y post-intervención tardía (T2) medidos sobre el nervio mentoniano.

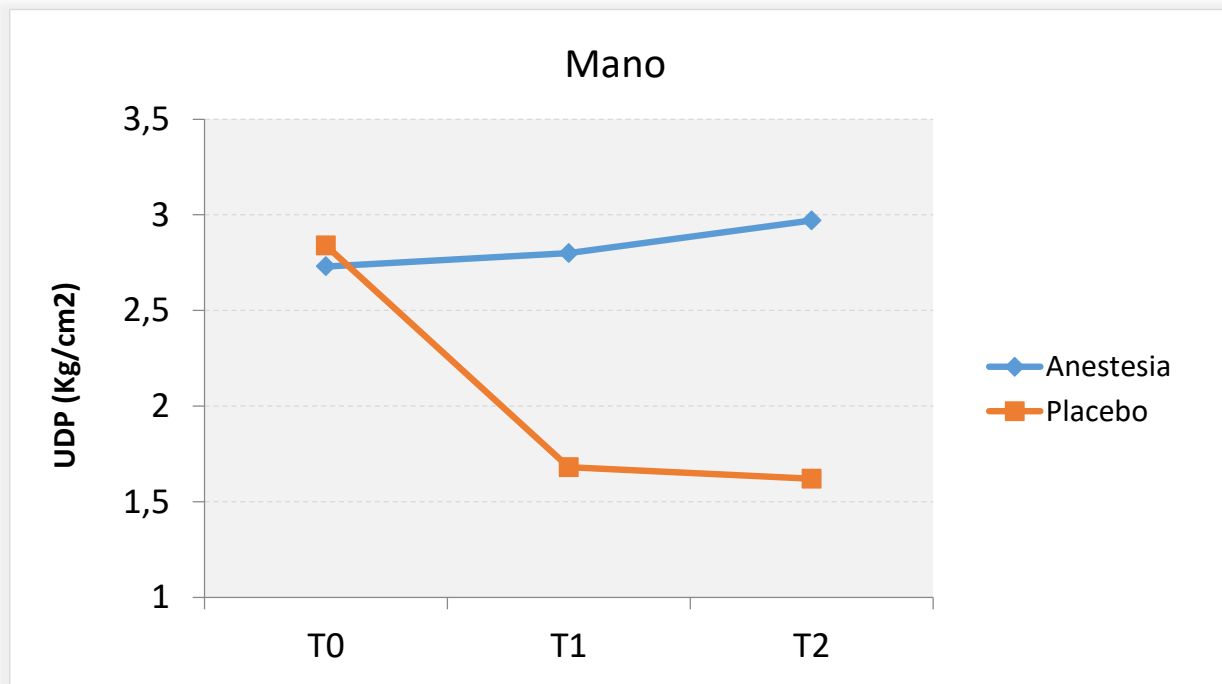


Figura 6.8. Umbrales de dolor a la presión (UDP) pre-intervención (T0), post-intervención precoz (T1) y post-intervención tardía (T2) medidos en la mano.

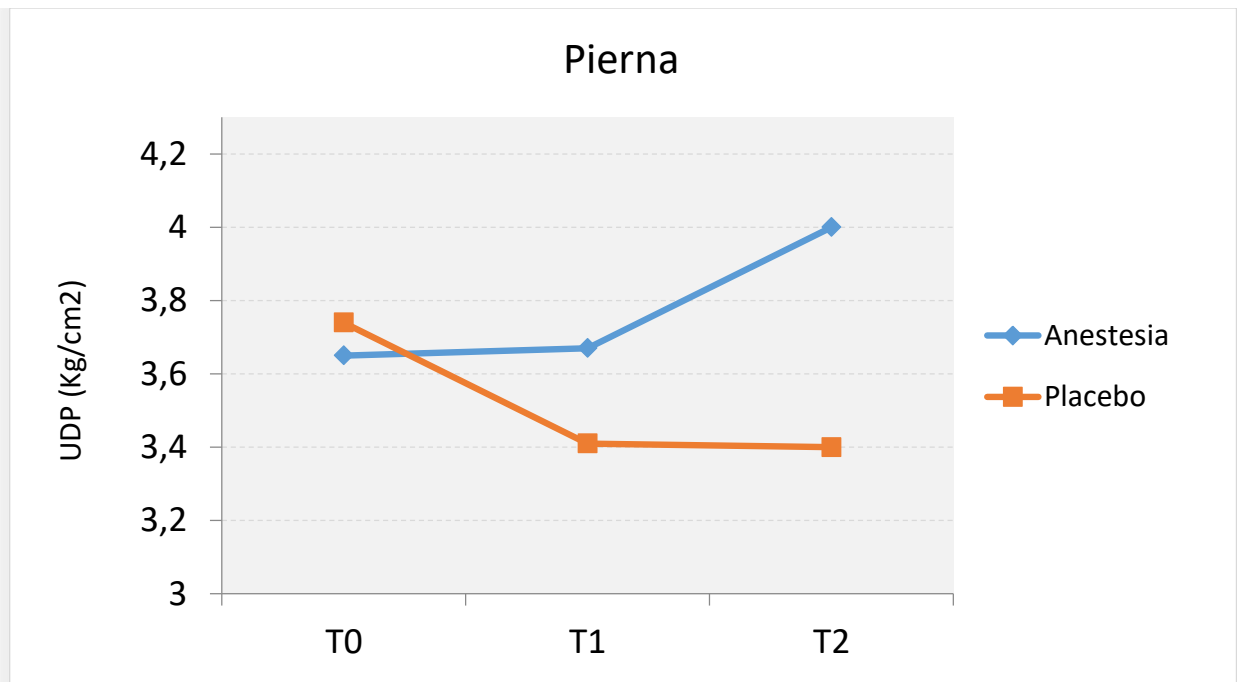


Figura 6.9. Umbrales de dolor a la presión (UDP) pre-intervención (T0), post-intervención precoz (T1) y post-intervención tardía (T2) medidos en la pierna.

7. DISCUSIÓN

7.1 PRINCIPALES HALLAZGOS DE NUESTRO ESTUDIO

Los resultados de este ensayo clínico muestran que en mujeres con migraña crónica (MC) el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) puede, por un lado, tener una eficacia clínica a corto plazo y, por otro, aliviar los fenómenos de sensibilización. Los resultados clínicos se tradujeron en una reducción significativa del número de días por semana de cefalea moderada-intensa y de cefalea de cualquier intensidad. En cuanto a las variables algométricas, se obtuvo una elevación de los umbrales de dolor a la presión (UDP) en territorios distantes, con diferencias significativas en dos de las regiones trigeminales (V1 y V2). Además, se constató que el bloqueo anestésico del NOM es una técnica segura y bien tolerada.

7.2 ESTUDIOS DE EFICACIA DE LOS BLOQUEOS ANESTÉSICOS EN MIGRAÑA

7.2.1 Estudios observacionales y primeros ensayos aleatorizados

La evidencia que ha apoyado durante años la utilización del bloqueo anestésico del NOM en la migraña se basaba tradicionalmente en estudios observacionales o ensayos no controlados (Gawel *et al*, 1992; Caputi *et al*, 1997; Afridi *et al*, 2006), debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios mostraban de manera invariable la seguridad del tratamiento y una alta tasa de pacientes con respuesta clínicamente significativa. Algunos de estos estudios se centraban exclusivamente en pacientes con MC,

obteniendo también resultados positivos (Weibelt *et al*, 2010; Saracco *et al*, 2010). En una gran parte de estos trabajos se utilizaban combinaciones de un anestésico local y un corticoide, a pesar de que en tres ensayos controlados diferentes se ha demostrado que la adición de corticoides no aporta ningún beneficio añadido (Ashkenazi *et al*, 2008; Saracco *et al*, 2010; Kashipazha *et al*, 2014).

En 2001, el grupo de Piovesan *et al* publicó el primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego utilizando el bloqueo del NOM en migraña. Realizaron un diseño cruzado, aleatorizando a los 37 pacientes a recibir, bien una inyección de bupivacaína 0,5% en la primera visita y, tras un mes, una inyección de suero salino (primer grupo), o bien los mismos fármacos en secuencia inversa (segundo grupo). La frecuencia basal de episodios de migraña fue baja (3,6 días al mes, con un rango entre 1 y 8). Aunque se encontró una tendencia, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en cuanto al número o duración de las crisis a lo largo del estudio. Sin embargo, en el primer grupo la intensidad de las crisis disminuyó en el último periodo de observación de manera significativa. Una de las posibles explicaciones para estos resultados es la levedad de los casos de migraña que se incluyeron, lo que pudo disminuir la potencia del estudio, máxime cuando se utilizó un tamaño muestral reducido. La repercusión de este trabajo en la comunidad científica y médica fue limitada debido a su publicación en lengua portuguesa.

El siguiente ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes con migraña no llegó hasta 2015. En este estudio Dilli *et al* aleatorizaron a pacientes con ME (con al menos un episodio a la semana) o MC a dos grupos. Un grupo recibía 2,5 ml de bupivacaina 0,5%

y 0,5 ml (20 mg) de metilprednisolona (n=33), y el otro 2,75 ml de suero salino mezclado con 0,25 ml de lidocaína 1% (n=30). No se obtuvo una reducción estadísticamente significativa del número de días de dolor moderado o intenso tras cuatro semanas. Sin embargo, este estudio mezclaba pacientes con MC y ME, y el bloqueo del NOM se realizó unilateral en más de un 20% de los pacientes (sólo en el lado sintomático de la migraña). La utilización de bloqueos unilaterales ha sido uno de las críticas a este estudio, aunque en un trabajo reciente se han obtenido resultados similares con bloqueo uni o bilateral en pacientes con MC (Ünal-Artık *et al*, 2017). Además, el bloqueo se realizaba en una única ocasión (en comparación con otros estudios en los que el bloqueo se realiza más de una vez). Esto último pudo disminuir su eficacia, teniendo en cuenta que el único fármaco aprobado para la MC por la *Food and Drug Administration* (FDA), la onabotulinumtoxinA, ha demostrado que el beneficio aumenta con las inyecciones repetidas. De hecho, en el caso de los bloqueos anestésicos del NOM, algunos trabajos han mostrado un aumento del efecto con inyecciones repetidas (Inan *et al*, 2015). Más aún, en el estudio de Dilli *et al* el grupo de placebo no recibía una inyección farmacológicamente inactiva, sino una dosis baja de anestésico. Es comprensible la utilización de esta estrategia para evitar la pérdida de enmascaramiento en el grupo de placebo (si éste es salino) cuando los pacientes no perciben la anestesia pericraneal. Sin embargo, *sensu stricto*, el grupo placebo que utilizaron no es inerte, por lo que no es realmente “placebo” (Charleston, 2015). Los autores han argumentado a este respecto que la respuesta al placebo fue similar a la de otros estudios que han utilizado placebo en la migraña, y que únicamente uno de los pacientes del grupo placebo presentó hipoestesia (Dilli y Dodick, 2015). Otra de las

particularidades metodológicas de este trabajo es que no excluía a los pacientes con uso excesivo de analgésicos. Este factor pudo influir también en los resultados negativos, puesto que en estudios previos se ha observado que la eficacia del bloqueo del NOM puede ser menor en pacientes con uso excesivo de analgésicos asociado (Ashkenazi *et al*, 2008).

7.2.2 Ensayos aleatorizados centrados en migraña crónica

El mismo año de la aparición del estudio de Dilli *et al*, el grupo de Inan *et al* publicó el primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego centrado específicamente en pacientes con MC. La muestra de 84 pacientes se aleatorizaba para recibir, bien 1,5 ml de bupivacaína 0,5% diluida en 1 ml de salino (n=42), o bien únicamente 2,5 ml de suero salino (n=42), semanalmente durante un mes. Transcurrido este periodo, todos los pacientes recibían bloqueos del GON con bupivacaína mensuales durante dos meses. Setenta y dos de los 84 pacientes completaron el estudio. En el grupo de tratamiento activo se obtuvo una reducción significativa en la intensidad del dolor, la duración y la frecuencia mensual.

Con un diseño similar, el mismo grupo obtuvo resultados parecidos en 2017. En este estudio la única variación reseñable consistió en que, tras el primer mes de bloqueos semanales, los pacientes no recibían nuevas intervenciones. Se observó que la diferencia entre el grupo de anestesia y el grupo de placebo aumentaba al segundo y tercer mes,

quizás por la disminución del efecto placebo y los efectos retardados de los bloqueos con anestesia sobre los mecanismos de sensibilización (Gul *et al*, 2017).

También en 2015 se publicó el primer y único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que ha analizado la eficacia del bloqueo del NOM guiado por ecografía en MC refractaria. Los 23 pacientes de la muestra fueron aleatorizados a recibir 1,5 ml de bupivacaína al 0,5% o suero salino sobre el NOM, siempre guiados mediante estudio *eco-Doppler*. Se hallaron diferencias significativas en la intensidad del dolor en el mes posterior a la intervención (Palamar *et al*, 2015). Este estudio es similar en diseño al de Dilli *et al*, ya que observa los cambios clínicos en un periodo mensual, tras una única intervención. Sin embargo, los pacientes de este estudio tenían migraña refractaria (en comparación con la mezcla de ME y MC del estudio de Dilli), y el bloqueo se realizó de manera más precisa guiado por ecografía. Estudios previos han mostrado una mayor tasa de éxito del bloqueo anestésico cuando éste se guiaba por ecografía (Greher *et al*, 2010; Shim *et al*, 2011).

7.2.3 Comparación de nuestro estudio con otros trabajos publicados

Nuestro ensayo encuentra diferencias significativas a corto plazo (una semana) en tres variables clínicas relevantes: días de cefalea moderada o intensa, días de cefalea de cualquier intensidad y tasa de respondedores (proporción de pacientes con una disminución igual o mayor al 50% en días de cefalea moderada o intensa).

La tasa de respondedores en nuestro trabajo en el grupo de anestesia (55,6%) es similar a la de otras publicaciones (p. ej., el estudio no controlado con mayor tamaño muestral hasta la fecha en MC, de Weibelt *et al* en 2010, obtuvo un 52%). Del mismo modo, la tasa de respondedores en el grupo placebo fue del 27,8%, muy similar a la publicada en otros estudios realizados (Macedo *et al*, 2008), incluido el ensayo de Dilli *et al*, (en el que fue de un 30%). Es importante tener en cuenta que el efecto placebo en migraña siempre es mayor en los tratamientos de tipo invasivo (Aurora *et al*, 2010), y las tasas de respondedores varían mucho según la naturaleza del placebo empleado. Por ejemplo, estas tasas son del 22%, 38% y 58% para los placebos por vía oral, la acupuntura falsa y la cirugía falsa, respectivamente (Meissner *et al*, 2013). Se ha sugerido la necesidad de utilizar dosis bajas de anestésico en el grupo de placebo para favorecer el enmascaramiento, haciendo que los dos grupos puedan sentir un entumecimiento local (Dilli *et al*, 2015). Sin embargo, no todos los pacientes que reciben bloqueo anestésico del NOM refieren entumecimiento o adormecimiento, y viceversa, una proporción significativa de los pacientes que reciben inyección de suero salino lo refieren (Inan *et al*, 2016). Por otro lado, Afridi *et al* observaron en un estudio no controlado publicado en 2006 que la presencia de hipoestesia tras el bloqueo no predice la respuesta al tratamiento.

Aunque se observaron diferencias en la toma de medicación sintomática aguda en la semana posterior a la intervención, ésta fue la única variable de resultado clínica en que las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La exclusión de los pacientes con

uso excesivo de analgésicos o la baja respuesta del dolor crónico a los tratamientos sintomáticos podrían explicar estos resultados.

El hallazgo de hipersensibilidad del NOM a la palpación es un criterio ampliamente utilizado en la práctica clínica para la selección de los pacientes candidatos a recibir bloqueos anestésicos del NOM (Tobin *et al*, 2009). Sin embargo, tanto en nuestro estudio como en otros anteriores (Weibelt *et al*, 2010; Kashipazha *et al*, 2014) la presencia de hipersensibilidad a la palpación del NOM no predijo la respuesta al bloqueo anestésico.

En cuanto a las variables basales que podrían influir en los resultados de nuestro estudio, la única con una diferencia estadística y clínicamente significativa fue la proporción de pacientes que tomaban tratamiento profiláctico: 3 (16,7%) en el grupo de anestesia, frente a 10 (55,6%) en el grupo de placebo. Sin embargo, estas medicaciones se habían mantenido estables durante un mínimo de 3 meses, y el ajuste por esta variable mediante un modelo de regresión logística mantuvo las diferencias de resultado entre los grupos. Además, en un estudio publicado recientemente se ha observado que la toma o no de medicación preventiva para migraña no modifica la respuesta al bloqueo anestésico del NOM (Inan *et al*, 2016). En otros ensayos aleatorizados realizados en MC la toma de medicación preventiva fue criterio de exclusión (Inan *et al*, 2015; Gul *et al*, 2017).

Por lo que respecta al punto de inyección del anestésico, en nuestro estudio se utilizó uno de los más extendidos en la práctica clínica, 3 cm por debajo y 1,5 cm por fuera de la protuberancia occipital externa. En dos de los otros ensayos clínicos aleatorizados habían utilizado un punto similar, 2 cm por debajo y por fuera de la protuberancia

occipital externa (Inan *et al*, 2015; Gul *et al*, 2017). Sin embargo, tanto en el ensayo de Dilli *et al* como en el de Palamar *et al* la inyección se realizó sobre el punto de Arnold (si bien en este último el bloqueo fue guiado por ecografía). Una de las preguntas a responder en futuros estudios será cuál es el punto de inyección del bloqueo del NOM donde la eficacia y la seguridad es mayor.

Al igual que en los ensayos publicados previamente con bloqueo del NOM en migraña, en nuestro estudio no hubo reacciones adversas graves. Las reacciones adversas leves que presentaron los pacientes consistieron en presíncopes y molestias locales, que aparecieron en proporción similar en los grupos de anestesia y de placebo. La baja frecuencia de reacciones adversas, y la poca gravedad de las mismas, también van en consonancia con lo publicado en otros ensayos clínicos y estudios observacionales en migraña. A falta de estudios de mayor duración, estos datos confirman que el bloqueo anestésico del NOM es un tratamiento seguro a corto plazo.

Nuestro estudio es el primero en evaluar y demostrar la eficacia del bloqueo del NOM a muy corto plazo (una semana). En los ensayos aleatorizados previos, la respuesta se había evaluado al mes, tras cuatro dosis repetidas semanales (Inan *et al*, 2015; Gul *et al*, 2017), o al mes tras una única dosis (Gilli *et al*, 2015; Palamar *et al*, 2015). En un estudio no controlado publicado en 2014 se obtuvo una duración media de la respuesta máxima al bloqueo anestésico de 9 días (mediana de 6 días), y de la respuesta parcial de 61 días (mediana de 30 días; Afridi *et al*, 2006).

Este estudio es, además, el cuarto ensayo aleatorizado con resultados positivos del bloqueo anestésico del NOM exclusivamente en pacientes con MC (Inan *et al*, 2015; Palamar *et al*, 2017; Gul *et al*, 2017). A pesar de las diferencias metodológicas de los estudios realizados, por el momento no existe ningún ensayo clínico aleatorizado con resultados negativos en MC. Los dos ensayos aleatorizados previos en los que no se hallaron diferencias significativas a favor del bloqueo anestésico incluían pacientes con ME (Piovesan *et al*, 2001; Dilli *et al*, 2015). Además, tres de los cuatro estudios realizados en MC, entre ellos el nuestro, utilizan como variable de resultado principal la reducción en los días de cefalea moderada o intensa. Esta variable es la recomendada por las guías de la *International Headache Society* (IHS) para la realización de ensayos clínicos controlados en MC (Silberstein *et al*, 2008). El único ensayo que no la utiliza es el de Palamar *et al*, en el que la variable resultado principal es la reducción de la intensidad de los dolores de cabeza, medida por la escala visual analógica, recomendada únicamente como variable de resultado secundaria por la IHS.

Pese a que ya existen más de dos ensayos aleatorizados positivos, en nuestra opinión el nivel de evidencia y el grado de recomendación que apoyan el empleo del bloqueo anestésico del NOM en MC es II y B, respectivamente. Esto se debe a factores como los tamaños muestrales pequeños utilizados, la variabilidad en posología y momentos de administración, la exclusión de población representativa (varones, uso excesivo de analgésicos, toma de preventivo), la heterogeneidad en el punto de inyección y la técnica de bloqueo, o la utilización de diferentes tipos de variable de resultado y periodos de evaluación (Leone *et al*, 2012).

Tabla 7.1. Nivel de evidencia y grado de recomendación del bloqueo del NOM en la prevención de migraña crónica y en la migraña episódica.

Indicación	Nivel de evidencia y grado de recomendación **	Tipo de estudio (resultado)	Autores
Prevención de la Migraña Crónica	Nivel de evidencia II, grado de recomendación B	Prospectivo, aleatorizado, ciego, n =84 (sólo MC), bloqueo semanal durante 4 semanas y mensual durante 2 meses, evaluación mensual (positivo)	Inan <i>et al</i> , 2015
		Prospectivo, aleatorizado, ciego (controlado con mínima dosis de anestesia, utilizando anestesia + corticoide en grupo activo), n=63 (mezcla ME y MC), bloqueo único y respuesta al mes (negativo)	Dilli <i>et al</i> , 2015
		Prospectivo, aleatorizado, ciego, guiado por ecografía, n=23 (sólo MC refractaria), único bloqueo y evaluación al mes, únicamente midiendo reducción en intensidad de dolor (positivo)	Palamar <i>et al</i> 2015
		Prospectivo, aleatorizado, ciego, n=44 (sólo MC), bloqueo semanal durante 4 semanas, evaluación al mes, 2 meses y 3 meses (positivo)	Gul <i>et al</i> , 2017
		Prospectivo, aleatorizado, ciego, n=36 (sólo mujeres con MC), bloqueo único y evaluación de respuesta inmediata algométrica, y a la semana clínica y algométrica (positivo)	Nuestro estudio , 2017
Prevención de la Migraña Episódica	Nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSN	Prospectivo, aleatorizado, ciego, n =37, bloqueo mensual durante 2 meses y evaluación a los 2 meses (positivo sólo en una variable resultado secundaria)	Piovesan <i>et al</i> , 2001

* MC: Migraña crónica; ME: Migraña episódica.

** Niveles de evidencia y grados de recomendación según GECSN (Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología; modificado de Santos Lasaosa *et al*, 2017).

7.3 ALGOMETRÍA DE PRESIÓN COMO VARIABLE DE RESULTADO EN MIGRAÑA

La disminución en los umbrales de dolor a la presión (UDP) medidos por algometría en los pacientes con ME y MC está bien establecida en la literatura (Andersen *et al*, 2015; Palacios Ceña *et al*, 2016; César de las Peñas *et al*, 2009). Sin embargo, los UDP raramente se han utilizado como variable de resultado en los ensayos clínicos. El único ensayo clínico con bloqueo anestésico del NOM en el que se han utilizado variables de resultado algométricas es el de Piovesan *et al*. En este estudio se observó un aumento significativo de los UDP en el grupo de tratamiento activo en el nervio supraorbitario (bilateralmente) y en el mentoniano (en el lado derecho únicamente), con una magnitud del efecto de alrededor del 20 % (en el estudio no especifican la unidad de medida), pero no en el resto de áreas exploradas (nervio occipital mayor, infraorbitario y auriculotemporal). A nivel clínico, en este estudio se observó una reducción en la intensidad de las crisis, pero no en la duración o el número de los días de dolor (Piovesan *et al*, 2001). Sin embargo, en este ensayo no se realizaron medidas repetidas algométricas para observar el comportamiento evolutivo de los UDP tras la intervención.

Otros ensayos clínicos controlados realizados para evaluar terapias diferentes a los bloqueos anestésicos en migraña han utilizado la algometría de presión como variable de resultado. La mayoría de estos estudios analizaban la efectividad de terapias físicas. En uno de ellos, 72 pacientes con MC y cefalea tensional crónica se aleatorizaban para recibir, bien masaje tradicional *Thai*, bien un tratamiento con ultrasonidos falso. Los pacientes del grupo activo presentaron una mejoría significativa, tanto en la reducción del

número de días de dolor, como en el aumento de los UDP en la región cervical posterior, con una magnitud del efecto media de $0,3 \text{ kg/cm}^2$, y un aumento mayor a las 6 semanas que a las 3 semanas después de la intervención (Chatchawan *et al*, 2014). En otro estudio realizado con fisioterapia manual, 50 pacientes con migraña se aleatorizaban para recibir fisioterapia manual y medicación habitual para la migraña, o solamente medicación habitual. Aunque se hallaron leves diferencias en cuanto a intensidad o frecuencia el del dolor al mes de la intervención, éstas no fueron estadísticamente significativas. En cambio, sí hubo diferencias significativas en la variación de los UDP en regiones temporales (magnitud de la diferencia de $0,33 \text{ kg/cm}^2$). La hipótesis de los autores es que los cambios algométricos pueden preceder a las manifestaciones clínicamente relevantes (Bevilaqua-Grossi *et al*, 2016). Sin embargo, estos estudios no son comparables con el nuestro, ya que realizan medidas algométricas en puntos en los que directamente se ha intervenido con terapias físicas, por lo que no se está evaluando el rol de la sensibilización central.

Nuestro estudio es el primero en evaluar los UDP como variable de resultado de un ensayo clínico en MC, en territorios distintos a los tratados directamente, y analizando los cambios evolutivos en diferentes momentos del seguimiento. Estos datos pueden arrojar luz sobre el mecanismo de acción de los bloqueos anestésicos y su implicación en la modulación del procesamiento nociceptivo a nivel central.

7.4 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEOS ANESTÉSICOS

Los efectos del bloqueo anestésico del NOM no se pueden explicar únicamente por su acción periférica sobre el nervio bloqueado. Este principio se demostró en la cefalea primaria donde el bloqueo anestésico del NOM ha tenido clásicamente más evidencia, la cefalea en racimos. Una (Ambrosini *et al*, 2005) o varias (Leroux *et al*, 2011) inyecciones de anestésico y corticoide sobre el NOM han demostrado eficacia en el tratamiento de esta cefalea, reduciendo su dolor en el territorio de la rama oftálmica del nervio trigémino. Más aún, en migraña se ha visto que la eficacia del bloqueo del NOM es independiente de la presencia o duración del efecto anestésico local (Afridi *et al*, 2006), o que los bloqueos pueden eliminar la alodinia contralateral (Ashkenazi *et al*, 2005), la fotofobia (Young *et al*, 2008) o las auras (Cuadrado *et al*, 2017).

La información nociceptiva recogida por las tres ramas del trigémino atraviesa el ganglio de Gasser y alcanza el núcleo espinal del trigémino, donde se localiza la segunda neurona. Por otra parte, el NOM es una rama periférica sensitiva de la raíz dorsal de C2. La distribución de su dermatoma abarca la mayoría de la región occipital. En los segmentos más altos de la médula cervical, las neuronas del núcleo espinal del trigémino se imbrican con las neuronas sensitivas correspondientes a la región occipital, tanto desde el punto de vista anatómico como desde el punto de vista funcional (Goadsby *et al*, 2010). En trabajos experimentales se ha podido demostrar una convergencia de impulsos occipitales y trigeminales sobre las mismas neuronas de este complejo trigémino-cervical (Goadsby *et al*, 1991). Esta convergencia podría explicar que las aferencias sensitivas transmitidas por

el NOM tengan un efecto sobre el contingente nociceptivo que llega desde otras regiones de la cabeza por las ramas del trigémino (Bartsch *et al*, 2002). De hecho, en sujetos sanos se ha podido comprobar que el bloqueo unilateral del NOM con anestésicos locales hace que, en el mismo lado de la inyección, disminuya la amplitud y aumente la latencia del componente R2 de la respuesta nociceptiva del denominado reflejo de parpadeo (*blink reflex*; Busch *et al*, 2006).

En nuestro trabajo se han encontrado elevaciones de los UDP en el territorio del trigémino tras el bloqueo del NOM, lo que apoya su eficacia en la interrupción de la afluencia de los impulsos nociceptivos que llegan hasta el núcleo caudal del trigémino, donde se localiza la segunda neurona de la vía sensitiva. El bloqueo anestésico del NOM se siguió de un incremento estadísticamente significativo de los UDP en los territorios V1 (supraorbitario) y V2 (infraorbitario). En V3 (mentoniano) y en las regiones extracefálicas también hubo un incremento de los UDP, aunque éste no resultó estadísticamente significativo. Por contraposición, en las pacientes tratadas con placebo los umbrales disminuyeron levemente en todos los puntos de medida. No obstante, la magnitud del efecto fue pequeña en todos los casos, por lo que estos resultados habría que tomarlos con cautela.

El incremento en los UDP fue mayor en todos los puntos en la algometría realizada a la semana que en la realizada tras una hora. Este hecho podría explicarse por el periodo de latencia necesario para la modulación nociceptiva a nivel central. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para determinar el momento en el que se alcanza el máximo

incremento en los UDP tras un bloqueo del NOM, como ya se ha hecho con algunos parámetros clínicos (Afridi *et al*, 2006). Así mismo, esta diferencia en el incremento de los UDP a favor de la algometría realizada tras una semana fue especialmente relevante en las regiones extracefálicas. Por tanto, el bloqueo del NOM podría ejercer también un efecto indirecto sobre el tálamo (tercera neurona) y los niveles más altos de las vías del dolor, aunque en menor medida y con mayor latencia que sobre el complejo trigémino-cervical (segunda neurona).

La reducción de los UDP de manera precoz en algunos pacientes podría predecir la respuesta clínica al bloqueo del NOM, aportando más evidencias de que los cambios algométricos reflejan una modulación de la sensibilización central, que, a su vez, podría explicar el impacto clínico en el dolor. Sin embargo, nuestro trabajo no tiene potencia suficiente para analizar la asociación entre los cambios algométricos y los cambios clínicos.

7.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene algunas limitaciones. La primera de ellas es el tamaño muestral. A pesar de que éste se fijó a partir de un trabajo preliminar con 18 pacientes, en algunas de las variables (especialmente algométricas) se obtuvieron valores con una tendencia a la significación que probablemente hubieran resultado significativos en un estudio de mayor tamaño.

Otra de las limitaciones de este ensayo es la validez externa. Los criterios de inclusión estrictos (únicamente mujeres, sin uso excesivo de analgésicos, sin

comorbilidades comunes como la ansiedad o la depresión) le dan mayor validez interna, y un cariz de diseño explicativo al estudio, pero disminuyen la capacidad para exportar los resultados a toda la población con MC.

El seguimiento en este estudio fue corto (una semana), por lo que no conocemos la duración de la respuesta algométrica o clínica de las pacientes, ni tampoco el momento de su efecto máximo.

A pesar de la alta validez interna del diseño, en nuestro estudio se han podido producir algunos sesgos. La utilización de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en una consulta especializada genera un sesgo de selección, ya que la población a la que se asiste en una Unidad de Cefaleas de referencia no es igual a la que puede obtenerse como muestra mediante uno probabilístico en la población general. Sin embargo, por las facilidades logísticas que supone, nuestro método de muestreo es el más utilizado en los ensayos clínicos.

Este estudio utiliza únicamente una dosis de anestesia (por lo que no podemos hacer evaluaciones de dosis óptima), un solo punto de inyección del bloqueo (por lo que no podemos evaluar el punto óptimo de inyección) y un solo fármaco de anestesia (por lo que no podemos analizar el anestésico óptimo). No obstante, aplica un procedimiento, una dosis y un fármaco ampliamente utilizados en la práctica clínica (Santos Lasaosa *et al*, 2017), lo que garantiza la relevancia de los resultados.

La magnitud del efecto de los cambios algométricos en el estudio es baja, en términos absolutos. Esto hace que los resultados de la algometría deban tomarse con

cautela. Sin embargo, el hecho de que todos los UDP se incrementaran en el grupo de anestesia y disminuyeran en el grupo de placebo aumenta la robustez de los hallazgos.

7.6 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como ocurre en otros ámbitos de la medicina, la ausencia de una industria que financie grandes estudios ha resultado un obstáculo en la consolidación de los bloqueos anestésicos como terapia en la migraña. A pesar de los últimos ensayos aleatorizados, es complicado sacar conclusiones de estudios heterogéneos en los criterios de inclusión, el punto de inyección o el número de bloqueos realizados (Blumenfeld *et al*, 2015). Una vez establecida la eficacia del bloqueo del NOM en los estudios ya publicados, los ensayos futuros deberían enfocarse a comparar las diferentes posologías, fármacos anestésicos o puntos de inyección. A este respecto, existe un ensayo en marcha que compara la eficacia de los bloqueos realizados en diferentes puntos, guiados por ecografía (Bhatia *et al*, en reclutamiento).

Otro de los temas a tratar será la eficacia en una de las entidades más asociadas a la MC, la cefalea por uso excesivo de analgésicos. La mayoría de los ensayos realizados hasta el momento excluía a los pacientes con esta comorbilidad. Además, en estudios observacionales se ha visto que estos pacientes pueden responder peor al bloqueo del NOM (Ashkenazi *et al*, 2008).

El seguimiento máximo en los ensayos aleatorizados realizados por el momento es de 3 meses (Gul *et al*, 2017). Una de las cuestiones a responder es la duración del efecto

del tratamiento a medio o largo plazo. En este sentido, está en marcha un estudio en el que se espera un seguimiento y evaluación de la eficacia del bloqueo del NOM a lo largo de 6 meses (Inan *et al*, en reclutamiento).

La utilidad de los bloqueos anestésicos en migraña tiene también otras cuestiones por contestar con estudios de alta evidencia: si es útil en ME o migraña aguda, o si la combinación del bloqueo del NOM con otros bloqueos anestésicos (por ejemplo trigeminales) aporta beneficio. Las técnicas de neurolisis mediante bloqueo anestésico a altas dosis, con una mayor duración del efecto (Kim *et al*, 2016), o los bloqueos anestésicos repetidos mediante dispositivos (Cady *et al*, 2015), aún deben posicionarse.

Por último, se desconoce la evolución de la respuesta algométrica tras el bloqueo del NOM después de una semana. Esta información serviría como otro dato indirecto de los procesos de modulación de la sensibilización con esta terapia. Más aún, en futuros estudios se debería abordar la hipotética utilidad de la algometría precoz tras un bloqueo anestésico como predictor de una respuesta clínica posterior.

7.7 POSIBLES IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los bloqueos anestésicos son una herramienta terapéutica de amplia difusión. Según algunos estudios observacionales, hasta un 69 % de los neurólogos estadounidenses especializados en la asistencia a cefaleas los utilizan en su práctica habitual (Blumenfeld *et al*, 2010). Sin embargo, la evidencia que apoyaba su utilización en migraña ha sido baja, y se basaba en estudios no controlados o ensayos aleatorizados con

resultados contradictorios. Previamente a nuestro estudio, ha habido dos estudios negativos (Piovesan *et al*, 2001; Dilli *et al*, 2015) y tres positivos (Inan *et al*, 2015; Palamar *et al*, 2015; Gul *et al*, 2017). Por tanto, este ensayo aporta una mayor evidencia a la utilidad de los bloqueos del NOM en migraña, específicamente en MC. Nuestro estudio muestra por otra parte un aumento de los UDP en territorios trigeminales de manera precoz (una hora tras la intervención) y a corto plazo (una semana tras la intervención) después del bloqueo anestésico del NOM. Esto supone una posible prueba farmacodinámica del efecto de los bloqueos del NOM sobre la sensibilización central en el núcleo caudal del trigémino.

Además, nuestro ensayo clínico es el primero en demostrar con un diseño aleatorizado la eficacia del bloqueo del NOM en el tratamiento de MC a muy corto plazo (una semana). En ensayos previos se había evaluado siempre la respuesta a un mes o posterior, con uno (Piovesan *et al*, 2001; Dilli *et al*, 2015; Palamar *et al*, 2015) o varios bloqueos repetidos (Inan *et al*, 2015; Gul *et al*, 2017). El periodo de latencia de la respuesta a los tratamientos preventivos con evidencia en MC es prolongado. Se considera que el efecto máximo de la onabotulinumtoxinA comienza a las 2 semanas, con un rango de entre 5 y 30 días (Kollewe *et al*, 2016). De hecho, la recomendación habitual es la de mantener cualquier tratamiento preventivo un mínimo de 4 a 6 semanas antes de valorar el efecto (Schellenberg *et al*, 2008; Silberstein *et al*, 2004). Por tanto, nuestro estudio demuestra la posible utilidad del bloqueo del NOM como adyuvante a corto plazo en la MC, pudiendo actuar como terapia de transición durante el periodo de latencia del resto de tratamientos preventivos.

8. CONCLUSIONES

1. El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) es eficaz a corto plazo en el tratamiento de mujeres con migraña crónica (MC), mostrando superioridad con respecto al placebo tanto en la reducción de días de cefalea moderada o intensa como en la reducción de días de cefalea de cualquier intensidad en la semana posterior al procedimiento.
2. El bloqueo anestésico del NOM no reduce de forma significativa el consumo de fármacos sintomáticos para la migraña durante la semana posterior al procedimiento en comparación con el placebo.
3. El bloqueo anestésico del NOM es seguro y bien tolerado, con una tasa de reacciones adversas a corto plazo baja, y similar a la del placebo.
4. El bloqueo anestésico del NOM se sigue de una elevación de los umbrales de dolor a la presión (UDP) medidos sobre los nervios supraorbitario e infraorbitario, a la hora y a la semana del procedimiento, en relación con el placebo. Estos hallazgos podrían indicar que el bloqueo del NOM ejerce un efecto modulador sobre la sensibilización central a nivel del núcleo caudal del trigémino.
5. El bloqueo anestésico del NOM no produce un aumento significativo de los UDP en territorios extracefálicos (mano y pierna) a la hora y a la semana del procedimiento en relación con el placebo. Estos datos sugieren que los efectos del bloqueo del NOM sobre el tálamo (tercera neurona) y los niveles más altos de las vías del dolor no alcanzan a corto plazo la misma magnitud que los que ejerce sobre las neuronas de segundo orden en el núcleo caudal del trigémino.

6. Debido a su rápido inicio de acción y a su eficacia a corto plazo, el bloqueo del NOM podría ser de utilidad como terapia de transición en pacientes con MC, cubriendo el periodo de latencia de otros tratamientos preventivos.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abboud J, Marchand A, Sorra K, et al. Musculoskeletal physical outcome measures in individuals with tension-type headache: A scoping review. *Cephalalgia*. 2013; 33:1319-1336.
- Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015; 35:563–578.
- Afridi SK, Shields KG, Bhola R, et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006; 122:126–129.
- Ailani J, Robbins MS, Blumenfeld A. Peripheral nerve blocks for headache in clinical practice: a multicenter, prospective registry study. *Headache*. 2014; 54-59.
- Alessandri-Bonetti G, Bortolotti F, Bartolucci ML, et al. The effects of mandibular advancement device on pressure pain threshold of masticatory muscles: a prospective controlled cohort study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016; 30:234-40.
- Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005; 118: 92–96.
- Andersen H, Arendt-Nielsen L, Danneskiold-Samsoe B, et al. Pressure pain sensitivity and hardness along human normal and sensitized muscle. *Somatosens Mot Res*. 2006; 23: 97-109.
- Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, et al. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine--a systematic review. *Pain*. 2015; 156:1409-1423.
- Andrasik F, Grazzi L, D'Amico D, et al. Mindfulness and headache: a “new” old treatment, with new findings. *Cephalalgia*. 2016. DOI: 10.1177/0333102416667023.
- Antonaci F, Trond S, Guilherme AL. Pressure algometry in healthy subjects: interexaminer variability. *Scand J Rehabil Med*. 1998; 30: 3-8.
- Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17:28-33.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012; 13, 615–624.
- Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management: A systematic review and suggestions for future research. *Headache*. 2010; 50:943—952.

- Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management - a systematic review and suggestions for future research. *Headache*. 2010; 50:943-952.
- Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, et al. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: A randomized comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:415—417.
- Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache*. 2005; 45:350-354.
- Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache*. 2005; 45: 350–354.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul; 30:793-803.
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayeed F. The threshold for phosphine is lower in migraine. *Cephalalgia*. 2003; 23: 258-263.
- Aurora SK. Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity? *Cephalalgia*. 2009; 29:597-605.
- Baron EP, Tepper SJ, Mays M, et al. Acute treatment of basilar-type migraine with greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2010; 50:1057-1059.
- Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag*. 2015; 20:60-62.
- Barón J, Ruiz M, Palacios-Ceña M, et al. Differences in topographical pressure pain sensitivity maps of the scalp between patients with migraine and healthy controls. *Headache*. 2017; 57:226-235.
- Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002; 125:1496-1509.
- Bashaum AI, Jessell TM. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, et al. *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier; 2000: 472-492.
- Bashaum AI, Jessell TM. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier; 2000: 472-492.

- Beck AT, Steer RA, Ball R, et al. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996; 67:588-597.
- Becser N, Bovim G, Sjaastad O. Extracranial nerves in the posterior part of the head. Anatomic variations and their possible clinical significance. *Spine.* 1998; 23; 1435-1441.
- Bevilacqua-Grossi D, Gonçalves MC, Carvalho GF, et al. Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97:866-874.
- Bhatia A, Gordon A, Peng P, et al. Two US-guided techniques for greater occipital nerve blocks (GON): NCT02031822 (*en reclutamiento*).
- Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology.* 2006; 67:252–257.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache.* 2008; 48:1157–1168.
- Bigal ME. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache.* 2008; 48, 1157–1168.
- Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14:1091-1100.
- Bigal, ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology.* 2006; 66, 545-550.
- Bloudek LM, Stokes M, Buse DC et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain.* 2012; 13:361–378.
- Blumenfeld A, Ashkenazi A, Evans RW, et al. Occipital and trigeminal nerve blocks for migraine. *Headache.* 2015; 55:682-689.
- Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg B, et al. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections among headache practitioners in the USA: Results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS). *Headache.* 2010; 50:937–942.

- Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches. A narrative review. *Headache*. 2013; 53:437—446.
- Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011; 31:301–315
- Blumenfeld AM, Lipton RB, Buse DC et al. Impact of chronic and episodic migraine on work patterns in five European countries. *J Headache Pain* 2010; 11:53.
- Bono G, Antonaci F, Sandrini G, et al. Pain pressure threshold in cluster headache patients. *Cephalalgia*. 1996; 16:62-66.
- Bovim G, Bonamico L, Fredriksen TA, et al. Topographic variations in the peripheral course of the greater occipital nerve. Autopsy study with clinical correlations. *Spine*. 1991; 16: 475-478.
- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol*. 2001; 50:582-587.
- Brown FF, Robinson ME, Riley JL, et al. Better palpation of pain: reliability and validity of a new pressure pain protocol in TMD. *J Craniomandibular Practice*. 2000; 18: 58-65.
- Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, et al. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain*. 2008; 137:623-630.
- Burstein R, Zhang X, Levy D, et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014; 34:853-869.
- Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia*. 2006; 26:50-55.
- Buse D, Manack A, Serrano D et al. Summary of disability, treatment and healthcare utilization differences between chronic migraine and episodic migraine populations. *Headache* 2008; 48.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:428–432.
- Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012; 52: 1456–1470.

- Cady RK, Saper J, Dexter K, et al. Long-term efficacy of a double-blind, placebo-controlled, randomized study for repetitive sphenopalatine blockade with bupivacaine vs. Saline with the Tx360 device for treatment of chronic migraine. *Headache*. 2015; 55:529-542.
- Calandre EP, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F, et al. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33:35-39.
- Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache*. 1997; 37:174–179.
- Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Martín-Barriga ML, et al. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. *J Neurol Sci*. 2011; 304:25-28.
- Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. [Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]. *Rev Neurol*. 2012; 54:629–637.
- Carod-Artal FJ; Tackling chronic migraine: current perspectives. *J Pain Res*. 2014; 8:185-194
- Casas-Limón J, Aledo-Serrano A, Abarrategui B, et al. Greater occipital nerve blockade: A safe and effective option for the acute treatment of hemiplegic aura. *Headache*. 2015; 55:1000-1003.
- Cathcart S, Pritchard D. Reliability of pain threshold measurement in young adults. *J Headache Pain*. 2006; 7:21-26.
- Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Camblor P, et al. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015; 156:820-824.
- Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013; 81: 1191–1196.
- Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache*. 2014; 54:987-995.
- Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Camblor P, et al. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015; 156:820-824.
- Cernuda-Morollón, E. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 5, 310–316.
- Charleston L. One occipital nerve block for the short-term prevention of migraine? *Cephalalgia*. 2015; 35:1036–1037.

- Chatchawan U, Eungpinichpong W, Sooktho S, et al. Effects of Thai traditional massage on pressure pain threshold and headache intensity in patients with chronic tension-type and migraine headaches. *J Altern Complement Med.* 2014; 20:486-492.
- Chen YF, Bramley G, Unwin G. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0116786.
- Chesterton LS, Sim J, Wright CC, et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain.* 2007; 23:760-766.
- Cicala RS, Jernigan JR: Nerve blocks and invasive therapy. En: Tollison CD, Kunkel RS, eds. Headache: diagnosis and treatment. Philadelphia: William & Wilkins, 1993; 357-368.
- Cohen JM, Dodick DW, Yang R, et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache.* 2017. doi: 10.1111/head.13156.
- Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, et al. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129: 2957-2965.
- Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, López-Ruiz P et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia.* 2017; 37:812-818.
- Cuadrado ML, Valle B, Fernandez-de-las-Peñas C, et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: a cartographic study. *Cephalalgia.* 2010; 30:200-206.
- Dach F, Éckeli AL, Ferreira KS, et al. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias: A practical approach. *Headache.* 2015; 55:59—71.
- De Simone R, Ranieri A, Montella S, et al. Intracranial pressure in unresponsive chronic migraine. *J Neurol.* 2014; 261, 1365—1373.
- Diener H, Bussone G, Van Oeene JC, et al. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27:814-823.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010; 30:804—801.
- Dilli E, Dodick D. Response to Letter to the Editor. *Cephalalgia.* 2015; 35:1034—1035.
- Dilli E, Halker R, Vargas B, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2015; 35:959—968.

- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: Clinical implications. *Headache*. 2006; 46:182-191.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50:921–936.
- Dodick DW, Loder EW, Manack A et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016, 3.
- Evans RW. A rational approach to the management of chronic migraine. *Headache*. 2013; 53:168–176.
- Ezpeleta D, Pozo P, Viguera J, et al. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. *Ediciones SEN*. 2015.
- Farella M, Michelotti A, Steenks MH, et al. The diagnostic value of pressure algometry in myofascial pain of the jaw muscles. *J Oral Rehabil*. 2000; 27: 9-14.
- Fava, A. et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2014; 21, 267–272.
- Fernandez-Carnero J, Fernandez-de-las-Penas C, De-la-Llave-Rincon AI, et al. Widespread mechanical pain hyper-sensitivity as sign of central sensitization in unilateral lateral epicondylalgia: A blinded, controlled study. *Clin J Pain*. 2009: 555-561.
- Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, et al. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache*. 2006; 46: 1195-1198.
- Fernandez-de-las-Penas C, De-la-Llave-Rincon AI, Fernandez-Carnero J, et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: Evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain*. 2009; 132: 1472-1479.
- Fernandez-de-las-Penas C, Galan-del-Rio F, Fernandez-Carnero J, et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in myofascial temporomandibular disorder: Evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain*. 2009; 10: 1170-1178.
- Fernandez-de-las-Penas C, Ge HY, Cuadrado ML, et al. Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension-type headache. *Headache*. 2008; 48:1067-1075.
- Fernandez-de-las-Penas C, Ortega-Santiago R, Cuadrado ML, et al. Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache. *Headache*. 2010.

- Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, et al. Generalized mechanical pain sensitivity over nerve tissues in patients with strictly unilateral migraine. *Clin J Pain*. 2009; 25:401-406.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, et al. Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. *Eur J Neurol*. 2008; 15:162-168.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Fernández-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, et al. Bilateral, wide-spread, mechanical pain sensitivity in children with frequent episodic tension-type headache suggesting impairment in central nociceptive processing. *Cephalalgia*. 2010; 30:1049-1055.
- Ferracini GN, Stuginsk-Barbosa J, Dach F, et al. A comparison pressure pain threshold in pericranial and extracephalic regions in children with migraine. *Pain Med*. 2014; 15:702-709.
- Fischer AA. Algometry in diagnosis of musculoskeletal pain and evaluation of treatment outcome: an update. *J Musculoskeletal Pain*. 1998; 6: 5-32.
- Fischer AA. Application of pressure algometry in manual medicine. *J Manual Med*. 1990; 5: 145-150.
- Fischer AA. Documentation of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988; 69: 286-91.
- Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles: standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987; 30: 115-126.
- Gantenbein A, Sandor P, Riederer F, Schoenen J. A comprehensive view of migraine pathophysiology. En: Fernández de las Peñas C, Chaitow L, Schoenen J, Eds. *Multidisciplinary management of migraine. Pharmacological, manual and other therapies*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2013; pp. 67-76.
- Gaudry E, Vagg P, Spielberger CD. Validation of the state-trait distinction in anxiety research. *Multivariate Behav Res*. 1975; 10:331-341.
- Gawel MJ, Rothbart PJ. Occipital nerve block in the management of headache and cervical pain. *Cephalalgia*. 1992; 12: 9–13.
- GBD 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545-1602.
- Ge HY, Fernandez-de-Las-Penas C, Madeleine P, et al. Topographical mapping and mechanical pain sensitivity of myofascial trigger points in the infraspinatus muscle. *Eur J Pain*. 2008; 12: 859-865.

- Giamberardino MA, Mitsikostas DD, Martelletti P. Update on medication-overuse headache and its treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17:368.
- Goadsby PJ, Bartsch T. The anatomy and physiology of the trigeminocervical complex. En: Fernández de las Peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD, eds. Tension-type and cervicogenic headache: pathophysiology, diagnosis and management. Sudbury: Jones and Barlett, 2010; 109-116.
- Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain*. 1991; 2:1001-1011.
- González de la Aleja J, Porta-Etessam J, Sepúlveda-Sánchez JM, et al. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. *Rev Neurol*. 2006; 43: 481-488.
- Gracia-Naya M, Ríos C, García-Gomara MJ, et al. A comparative study of effectiveness of topiramate and flunarizine in independent series of chronic migraine patients without medication abuse. *Rev Neurol*. 2013; 57:347-353.
- Greher M, Moriggl B, Curatolo M, et al. Sonographic visualization and ultrasound-guided blockade of the greater occipital nerve: A comparison of two selective techniques confirmed by anatomical dissection. *Br J Anaesth*. 2010; 104:637-642.
- Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011; 51:226-231.
- Guerrero-Peral ÁL, Ruíz M, Barón J, et al. Roller pressure algometry as a new tool for assessing dynamic pressure sensitivity in migraine. *Cephalalgia*. 2017. DOI: 333102417729114.
- Gul HL, Ozon AO, Karadas O, et al. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136:138-144.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:4687-4692.
- Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51,050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002; 9:527-533.
- Hascalovici JR, Robbins MS. Peripheral Nerve Blocks for the Treatment of Headache in Older Adults: A Retrospective Study. *Headache*. 2017; 57:80-86.
- He Z, Dong L, Zhang Y, et al. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol*. 2015; 22, 1228–1234.

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629–808.
- Hidalgo-Lozano A, Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, et al. Muscle trigger points and pressure pain hyperalgesia in the shoulder muscles in patients with unilateral shoulder impingement: A blinded, controlled study. *Exp Brain Res*. 2010; 202: 915-925.
- Holland PR, Afridi S. Migraine pathophysiology. *ACNR*. 2014; 13: 19-21.
- Inan LE, Inan N, Karadas O, et al. Greater Occipital Nerve (GON) block effectivity in the treatment of chronic migraine: 6 months follow up (GON): NCT02578719 (*en reclutamiento*).
- Inan LE, Inan N, Karadas, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: A randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2015; 132:270—277.
- Inan LE. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016; 11.
- Inan N, Inan LE, Coşkun Ö, et al. Effectiveness of Greater Occipital Nerve Blocks in Migraine Prophylaxis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016; 53:45-48.
- Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, et al. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011; 11:94.
- Karst M, Rollnik JD, Fink M, et al. Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache--a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2000; 88:199-203.
- Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized double-blind clinical trial. *Curr Clin Pharmacol*. 2017; 12:55-59.
- Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, et al. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Glob J Health Sci*. 2014; 6:209-213.
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25:12-15.
- Katsarava, Z. Primary headache disorders in the Republic of Georgia prevalence and risk factors. *Neurology*. 2009; 73, 1796–1803.
- Kim DD, Sibai N. Prolongation of greater occipital neural blockade with 10% lidocaine neurolysis: a case series of a new technique. *J Pain Res*. 2016; 9:721-725.

- Kinfe TM, Schuss P, Vatter H. Occipital nerve block prior to occipital nerve stimulation for refractory chronic migraine and chronic cluster headache: myth or prediction? *Cephalalgia*. 2015; 35:359-362.
- Kitamura E, Kanazawa N, Hamada J. Hyperleptinemia increases the susceptibility of the cortex to generate cortical spreading depression. *Cephalalgia*. 2015; 35, 327–334.
- Koçer A. Greater occipital nerve blocks in the treatment of refractory chronic migraine: An observational report of nine cases. *World J Clin Cases*. 2016; 4:323-327.
- Kollewe K, Escher CM, Wulff DU, et al. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm*. 2016; 123:533-540.
- Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache*. 2016; 56:711–716.
- Krymchantowski A, Jevoux C. Memantine in the preventive treatment for migraine and refractory migraine. *Headache*. 2009; 49:481-482.
- Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand*. 1987; 113: 1-40.
- Leonardi M. Burden of migraine: what should we say more? *Neurol Sci*. 2015; 36:1-3.
- Leone MA, Brainin M, Boon P, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2012. *Eur J Neurol*. 2013; 20:410-419.
- Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 891–897.
- Levin M. Nerve blocks in the treatment of headache. *Neurotherapeutics*. 2010:193—200.
- Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015; 84, 688–695.
- Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009; 72: 3–7.
- Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, et al. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Funct Neurol*. 2012; 27:91-94.

- Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, et al. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Funct Neurol*. 2012; 27:91-94.
- Macedo A, Baños JE, Farré M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: A meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008; 12: 68–75.
- Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigemino-hypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 2000; 84:2078-2112.
- Manack A, Buse DC, Serrano D et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011; 76: 711-718.
- Manzoni GC, Bonavita V, Bussone G, et al. ANIRCEF (Associazione Neurologica Italiana Ricerca Cefalee). Chronic migraine classification: current knowledge and future perspectives. *J Headache Pain*. 2011; 12:585–592.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55:3-20.
- Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014; 15:47.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22:66–68.
- Matías-Guñu J, Porta-Etessam J, Mateos V et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011; 31:463-470.
- May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:455-464.
- Meissner K, Fässler M, Rücker G, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1941-1951.
- Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res*. 2009; 196: 179-193.
- Munakata J, Hazard E, Serrano D et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2009; 49:498–508.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010; 30:599–609.

- Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of cognitive behavioral therapy for the management of pediatric migraine. *Headache*. 2017; 57:349-362.
- Nie H, A Kawczynski, P Madeleine, et al. Delayed onset muscle soreness in neck/shoulder muscles. *Eur J Pain*. 2005; 9: 653-660.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26:742-746.
- Olesen J. The ischemic hypotheses of migraine. *Arch Neurol*. 1987; 44: 321-322.
- Palacios Ceña M, Castaldo M, Kelun Wang, et al. Widespread pressure pain hypersensitivity is similar in women with frequent episodic and chronic tension-type headache: a blinded case-control study. *Headache*. 2017; 57:217-225.
- Palacios Ceña M, Castaldo M, Wang K, et al. Topographical pressure pain sensitivity maps of the temporalis muscle in people with frequent episodic and chronic tension-type headache. *Pain Pract*. 2017.
- Palacios-Ceña M, MSc, Lima L, Florencio P, et al. Women with chronic and episodic migraine exhibit similar widespread pressure pain sensitivity. *Pain Medicine*. 2016; 0: 1–7.
- Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, et al. Assessment of deep dynamic mechanical sensitivity in individuals with tension-type headache: The dynamic pressure algometry. *Eur J Pain*. 2017; 21:1451-1460.
- Palamar D, Uluduz D, Saip S, et al. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain Physician*. 2015; 18:153-162.
- Pascual-Gomez J, Gracia-Naya M, Leira R, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol*. 2010; 50:129-132.
- Pietrobon D, Moskowitz M. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 365-391.
- Pietrobon D. Migraine: New molecular mechanisms. *Neuroscientist*. 2005; 11:373-386.
- Piovesan EJ, Werneck LC, Kowacs PA, et al. Anesthetic blockade of the greater occipital nerve in migraine prophylaxis. *Arch Neuropsychiatr*. 2001; 59:545-551.
- Rains JC, Poceta JS. Sleep-related headaches. *Neurol Clin*. 2012; 20: 1285-98.
- Ramos ML, García-Cabo C, Leira R, et al. Comorbidity between idiopathic overactive bladder and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2017.

- Rausa M, Palomba D, Cevoli S, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain*. 2016; 17:87.
- Rickham PP. Human experimentation code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964; 2:177.
- Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, et al. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *J Headache Pain*. 2015; 16:523.
- Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional, 11ª edición, Volumen 1. Barcelona: Masson, 2005.
- Rozen T. Cessation of hemiplegic migraine auras with greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2007; 47:917-919.
- Ruiz Piñero M, Mulero Carrillo P, Pedraza Hueso MI, et al. Pericranial nerve blockade as a preventive treatment for migraine: Experience in 60 patients. *Neurología*. 2016; 31:445-51.
- Sánchez-Del Río M, Álvarez-Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 645-651.
- Sánchez-Del Río M, Caminero A.B, Escudero J, Irimia P, Pozo P. Fisiopatología, métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Díaz Insa, S y comité del grupo de estudio de cefaleas, Eds. *Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. No. 10. Barcelona: Prous Science, 2011; pp. 43-69
- Santos Lasasa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, et al. Consensus recommendations for anaesthetic peripheral nerve block. *Neurología*. 2017; 32:316-330.
- Saracco MG, Valfrè V, Cavallini M, et al. Greater occipital nerve block in chronic migraine. *Neurol Sci*. 2010; 31:179—180.
- Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, et al. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*. 2008; 48:118-125.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003; 106, 81–89.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, et al. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114: 955-972.

- Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z et al. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *J Headache Pain*. 2013; 14:40.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010; 152:726-732.
- Shim JH, Ko SY, Bang MR, et al. Ultrasound-guided greater occipital nerve block for patients with occipital headache and short term follow up. *Korean J Anesthesiol*. 2011; 61:50-54.
- Shy M, Frohman E, So Y, et al. Quantitative sensory testing report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 60: 898-904.
- Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Chronic migraine treatment trial research group. randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012; 78:976-984.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996; 47: 871-875.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Topiramate chronic migraine study group. efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47:170-180.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994; 34: 1-7.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004; 61:490-495.
- Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004; 24: 2-7.
- Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008; 28:484-495.
- Smith J, et al (National Health Institute). A multicenter assessment of ALD 403 in chronic migraine: NCT02275117 (*en reclutamiento*).
- Soee AB, Thomsen LL, Tornoe B, et al. Reliability of four experimental mechanical pain tests in children. *J Pain Res*. 2013; 6:103-110.
- Soo-Jin C, Tae-Jin S, Min KC. Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21:26.

- Standring S. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 40th ed. London: Churchill-Livingstone Elsevier; 2008.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016; 17:104.
- Sterling M, Jull G, Vicenzino B, et al. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and associated with poor recovery. *Pain*. 2003; 104: 509-517.
- Stewart WF, Lipton RB, Whyte J et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999; 53: 988–994.
- Stovner LI, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2013; 34:523-532.
- Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain*. 2010; 26, 418–421.
- Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*. 2005; 114: 473-481.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16:425-434.
- Tobin J, Flitman S. Occipital nerve blocks: When and what to inject? *Headache*. 2009; 49: 1521–1533.
- Tso AR, Goadsby P. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19:27.
- Tuveson B, Leffler AS, Hansson P. Influence of heterotopic noxious conditioning stimulation on spontaneous pain and dynamic mechanical allodynia in central poststroke pain patients. *Pain*. 2009; 143: 84-91.
- Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, et al. Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients? *Neurol Sci*. 2017; 38:949-954.
- Uthairkhum S, Sterling M, Jull G. Widespread sensory hypersensitivity is not a feature of chronic headache in elders. *Clin J Pain*. 2009; 25:699-704.
- Vela L, Lyons KE, Singer C, et al. Pain-pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13:189-192.

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2163–2196.
- Wang M, Obrenovitch TP, Urenjak J. Effects of the nitric oxide donor, DEA/NO on cortical spreading depression. *Neuropharmacology*. 2003; 44: 949-957.
- Weibelt S, Andress-Rothrock D, King W, et al. Suboccipital nerve blocks for suppression of chronic migraine: Safety, efficacy, and predictors of outcome. *Headache*. 2010; 50: 1041–1044.
- Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003; 61: 2-8.
- Winger A, Kvarstein G, Wyller VB, et al. Pain and pressure pain thresholds in adolescents with chronic fatigue syndrome and healthy controls: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014. 6;4.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310:2191-2194.
- Yadav P, Bradley AL, Smith JH. Recognition of chronic migraine by medicine trainees: a cross-sectional survey. *Headache*. 2017.
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 357–367.
- Ylinen J, Nykänen M, Kautiainen H, et al. Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Man Ther*. 2007 May; 12:192-197.
- Young W, Cook B, Malik S, et al. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache*. 2008; 48:1126-1128.
- Young WB, Marmura M, Ashkenazi A, et al. Greater occipital nerve and other anesthetic injections for primary headache disorders. *Headache*. 2008; 48:1122-1125.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain*. 2008; 9:37-41.
- Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, et al. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain*. 2011; 12:303-310.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003; 10:147-52.

10. ANEXOS

ANEXO I

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRAÑA CRÓNICA DE LA ICHD-3 BETA*

1.3 Migraña crónica

Descripción: Cefalea que está presente >15 días al mes durante >3 meses, con características clínicas de migraña al menos 8 días al mes.

Criterios diagnósticos:

- A)** Cefalea (tipo tensión y/o migrañosa) ≥ 15 días al mes durante > 3 meses, que cumpla los criterios B y C.
- B)** Al menos 5 episodios previos con criterios B-D de 1.1 *Migraña sin aura* o criterios B y C de 1.2 *Migraña con aura*.
- C)** Durante ≥ 8 días al mes y > 3 meses la cefalea cumple algunos de los supuestos siguientes:
 - Criterios C y D de 1.1 *Migraña sin aura*.
 - Criterios B y C de 1.2 *Migraña con aura*.
 - Considerada como migraña al inicio por parte del paciente, con respuesta terapéutica a triptanes o ergóticos.
- D)** No se justifica por otro diagnóstico de la ICHD-3.

* ICHD-3 beta: *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*.

ANEXO II

Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)

En este cuestionario hay grupos de afirmaciones. Lea cada uno de los grupos y después elija la opción de ese grupo que describa mejor cómo se ha sentido en la **última semana** incluyendo **hoy**.

1. Escoja una opción:

- ☐ No me siento triste
- ☐ Me siento triste
- ☐ Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
- ☐ Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo

2. Escoja una opción:

- ☐ No me siento especialmente desanimado de cara al futuro
- ☐ Me siento desanimado de cara al futuro
- ☐ Siento que no hay nada por lo que luchar
- ☐ El futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán

3. Escoja una opción:

- ☐ No me siento como un fracasado
- ☐ He fracasado más que la mayoría de las personas
- ☐ Cuando miro hacia atrás lo único que veo es un fracaso tras otro
- ☐ Soy un fracaso total como persona

4. Escoja una opción:

- ☐ Las cosas me satisfacen tanto como antes
- ☐ No disfruto de las cosas tanto como antes
- ☐ Ya no tengo ninguna satisfacción con las cosas
- ☐ Estoy insatisfecho o aburrido con respecto a todo

5. Escoja una opción:

- ☐ No me siento especialmente culpable
- ☐ Me siento culpable en bastantes ocasiones

- ☐ Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
- ☐ Me siento culpable constantemente

6. Escoja una opción:

- ☐ No creo que esté siendo castigado
- ☐ Siento que quizá esté siendo castigado
- ☐ Espero ser castigado
- ☐ Siento que estoy siendo castigado

7. Escoja una opción:

- ☐ No estoy descontento de mí mismo
- ☐ Estoy descontento de mí mismo
- ☐ Estoy a disgusto conmigo mismo
- ☐ Me detesto

8. Escoja una opción:

- ☐ No me considero peor que cualquier otro
- ☐ Me autocrítico por mi debilidad o por mis errores
- ☐ Continuamente me culpo por mis faltas
- ☐ Me culpo por todo lo malo que sucede

9. Escoja una opción:

- ☐ No tengo ningún pensamiento de suicidio
- ☐ A veces pienso en suicidarme pero no lo haré
- ☐ Desearía poner fin a mi vida
- ☐ Me suicidaría si tuviese oportunidad

10. Escoja una opción:

- ☐ No lloro más de lo normal
- ☐ Ahora lloro más que antes
- ☐ Lloro continuamente
- ☐ No puedo dejar de llorar aunque me lo proponga

11. Escoja una opción:

- ☐ No estoy especialmente irritado
- ☐ Me molesto o irrito más fácilmente que antes
- ☐ Me siento irritado continuamente
- ☐ Ahora no me irritan en absoluto cosas que antes me molestaban

12. Escoja una opción:

- ☐ No he perdido el interés por los demás
- ☐ Estoy menos interesado en los demás que antes
- ☐ He perdido gran parte del interés por los demás
- ☐ He perdido todo interés por los demás

13. Escoja una opción:

- ☐ Tomo mis propias decisiones igual que antes
- ☐ Evito tomar decisiones más que antes
- ☐ Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes
- ☐ Me es imposible tomar decisiones

14. Escoja una opción:

- ☐ No creo tener peor aspecto que antes
- ☐ Estoy preocupado porque parezco envejecido y poco atractivo
- ☐ Noto cambios constantes en mi aspecto físico que me hacen parecer poco atractivo
- ☐ Creo que tengo un aspecto horrible

15. Escoja una opción:

- ☐ Trabajo igual que antes
- ☐ Me cuesta más esfuerzo de lo habitual comenzar a hacer algo
- ☐ Tengo que obligarme a mí mismo para hacer algo
- ☐ Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea

16. Escoja una opción:

- ☐ Duermo tan bien como siempre
- ☐ No duermo tan bien como antes
- ☐ Me despierto 1-2 horas antes de lo habitual y me cuesta volver a dormirme
- ☐ Me despierto varias horas antes de lo habitual y ya no puedo volver a dormirme

17. Escoja una opción:

- ☐ No me siento más cansado de lo normal
- ☐ Me canso más que antes
- ☐ Me canso en cuanto hago cualquier cosa

- ☐ Estoy demasiado cansado para hacer nada

18. Escoja una opción:

- ☐ Mi apetito no ha disminuido
☐ No tengo tan buen apetito como antes
☐ Ahora tengo mucho menos apetito
☐ He perdido completamente el apetito

19. Escoja una opción:

- ☐ No he perdido peso últimamente
☐ He perdido más de 2 kg
☐ He perdido más de 4 kg
☐ He perdido más de 7 kg

20. Escoja una opción:

- ☐ No estoy preocupado por mi salud
☐ Me preocupan los problemas físicos como dolores, malestar de estómago o los catarros
☐ Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otras cosas
☐ Estoy tan preocupado por las enfermedades que soy incapaz de pensar en otras cosas

21. Escoja una opción:

- ☐ No he observado ningún cambio en mi interés por el sexo
☐ La relación sexual me atrae menos que antes
☐ Estoy mucho menos interesado por el sexo que antes
☐ He perdido totalmente el interés sexual

Interpretación: Cada respuesta está valorada de 0 a 3. La suma total determinará el nivel de depresión del sujeto:

0-9	No depresión
10-18	Depresión leve
19-29	Depresión moderada
≥ 30	Depresión grave

ANEXO III

Escala de Estado del Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo **se siente usted ahora mismo**, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
Me siento calmado	0	1	2	3
Me siento seguro	0	1	2	3
Estoy tenso	0	1	2	3
Estoy contrariado	0	1	2	3
Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
Me siento alterado	0	1	2	3
Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
Me siento descansado	0	1	2	3
Me siento angustiado	0	1	2	3
Me siento confortable	0	1	2	3
Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
Me siento nervioso	0	1	2	3
Estoy desasosegado	0	1	2	3
Me siento muy atado (como oprimido)	0	1	2	3
Estoy relajado	0	1	2	3
Me siento satisfecho	0	1	2	3
Estoy preocupado	0	1	2	3
Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
Me siento alegre	0	1	2	3
En este momento me siento bien	0	1	2	3

Puntuación directa: ítems 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18

Puntuación inversa: ítems 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20

Puntuación total = 30 + puntuación directa – puntuación inversa

En este estudio **se excluirán** las mujeres con **puntuaciones ≥ 31** y los varones con puntuaciones ≥ 28 (percentil 75)

ANEXO IV

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

A. RECLUTAMIENTO

1. Nº de paciente:
2. Fecha de reclutamiento (R):
3. Variables demográficas:

Identificación del paciente (iniciales y número de historia)	
Teléfono de contacto	
Sexo (0 = varón, 1 =mujer).....	
Edad (años).....	

4. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión (todos deben estar presentes) (0=ausente; 1=presente)

Edad \geq 18 años	
Diagnóstico de certeza de migraña crónica	
Tratamiento preventivo estable durante al menos 3 meses ...	
Respuesta insuficiente al tratamiento (cefalea \geq 15 días al mes)...	
Firma del consentimiento informado.....	

- Criterios de exclusión (todos deben estar ausentes) (0=ausente; 1=presente)

Alergia a anestésicos locales tipo amida	
Embarazo	
Abuso de alcohol o consumo de otras drogas	
Aparición o empeoramiento marcado de la cefalea coincidiendo con abuso de medicación sintomática	
Coexistencia de otras cefaleas, primarias o secundarias	
Enfermedad psiquiátrica grave	
Cirugía o traumatismo en la región craneal o cervical	
Enfermedad sistémica grave concomitante	
Coexistencia de otros síndromes dolorosos crónicos	
Tratamiento con bloqueos nerviosos, punciones secas o toxina botulínica en los últimos 6 meses	
Indicación reciente de otras terapias farmacológicas (p. ej. antidepresivos) que puedan repercutir en la evolución de la migraña	
Incapacidad de entender y cumplimentar un consentimiento informado, o de llevar a cabo un registro adecuado de las cefaleas	

5. Pruebas complementarias realizadas y resultado (realizada: 0=no; 1=sí) (resultado: 0=normal; 1= patológico)

	Realizada	Resultado
Neuroimagen.....		
VSG/PCR.....		
Punción lumbar.....		

6. Variables clínicas generales

Tiempo de evolución de la migraña (años)	
Tipo de migraña (0= sin aura/ 1=con aura)	
Duración de la migraña crónica (meses)	
Hipersensibilidad de los NOM a la palpación (0=no/ 1=derecho/ 2=izquierdo/ 3=ambos)	
Tipo de tratamiento preventivo en curso (principio/s activo/s) 0= Nada 1= Betabloqueante 2= Topiramato 3= Flunarizina 4= Ácido valproico 5= Amitriptilina 6= Otro (especificar) 7=Combinación de los anteriores (especificar)	
Tipo de tratamiento sintomático (principio/s activo/s) 0= Nada 1= AINE 2= Triptán 3= Analgésico 4= Otro (especificar) 5= Combinación de los anteriores (especificar)	

7. Otros:

- a. Peso →
- b. Talla →
- c. IMC →
- d. ESCALA BECK →
- e. ESCALA STAI →

B. CALENDARIO DE CEFALÉAS (1ª SEMANA)

APUNTE CUALQUIER ACONTECIMIENTO QUE LE PAREZCA RELEVANTE PARA LA CEFALÉA (**incluyendo MENSTRUACIÓN**), Y LA FECHA:

FECHA	HORA DE INICIO DE LA CEFALÉA	INTENSIDAD MÁXIMA DE LA CEFALÉA (leve, moderada o intensa)	DURACIÓN DE LA CEFALÉA (Horas, minutos)	FÁRMACOS CONSUMIDOS PARA LA CEFALÉA (y respuesta nula, parcial o total)

C. ALGOMETRÍA-INTERVENCIÓN-ALGOMETRÍA

1. Nº de paciente:
2. Fecha de intervención (T0-T1):
3. Variables algométricas preintervención (T0)

*** Intensidad de la cefalea (0-10):**

Umbral de dolor a la presión en cada punto explorado (Kg/cm ²): 3 determinaciones en cada punto y valor medio				
	Derecho		Izquierdo	
Nervio supraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Nervio infraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Nervio mentoniano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Cara dorsal de la mano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Músculo tibial anterior	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	

4. Variables algométricas a la hora de la intervención (T1)

*** Intensidad de la cefalea (0-10):**

Umbral de dolor a la presión en cada punto explorado (Kg/cm ²): 3 determinaciones en cada punto y valor medio				
	Derecho		Izquierdo	
Nervio supraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		2	
Nervio infraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Nervio mentoniano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Cara dorsal de la mano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Músculo tibial anterior	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Efectos secundarios de la intervención (0=no/1=sí).		Molestia o irritación local..... Reacción de hipersensibilidad..... Reacción vasovagal..... Otro (especificar)		

D. CALENDARIO DE CEFALÉAS (2ª SEMANA)

APUNTE CUALQUIER ACONTECIMIENTO QUE LE PAREZCA RELEVANTE PARA LA CEFALÉA (**incluyendo MENSTRUACIÓN**), Y LA FECHA:

FECHA	HORA DE INICIO DE LA CEFALÉA	INTENSIDAD MÁXIMA DE LA CEFALÉA (leve, moderada o intensa)	DURACIÓN DE LA CEFALÉA (Horas, minutos)	FÁRMACOS CONSUMIDOS PARA LA CEFALÉA (y respuesta nula, parcial o total)

E. ALGOMETRÍA DE SEGUIMIENTO

1. Nº de paciente:
2. Fecha de seguimiento (T2):
3. Variables algométricas a la semana de la intervención (T2)

* Intensidad de la cefalea (0-10):

Umbral de dolor a la presión en cada punto explorado (Kg/cm ²): 3 determinaciones en cada punto y valor medio				
	Derecho		Izquierdo	
Nervio supraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Nervio infraorbitario	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Nervio mentoniano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Cara dorsal de la mano	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	
Músculo tibial anterior	1	Media	1	Media
	2		2	
	3		3	

ANEXO V

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

NOMBRE DEL ESTUDIO: “ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, ENMASCARADO Y CONTROLADO CON PLACEBO DEL BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIIO OCCIPITAL MAYOR COMO TRATAMIENTO A CORTO PLAZO EN MIGRAÑA CRÓNICA: DATOS CLÍNICOS Y ALGOMÉTRICOS”

CENTRO: Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este hospital y se ajusta a la legislación vigente, incluyendo el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio tiene como objetivo evaluar los efectos del tratamiento con bloqueos anestésicos del nervio occipital mayor en los pacientes con migraña que, como usted, sufren dolor de cabeza la mayor parte de los días. Se pretende valorar cómo cambia su sensibilidad en distintos puntos y cómo cambian sus crisis de migraña. El nervio occipital mayor es un nervio superficial situado en la parte posterior de la cabeza, que parece

intervenir en la génesis o el mantenimiento de algunos dolores de cabeza. Sabemos que los bloqueos del nervio occipital disminuyen la frecuencia o la intensidad del dolor en ciertos tipos de cefalea. En el caso de la migraña apenas se han realizado estudios, pero es una técnica que se emplea para tratar pacientes con migraña en todo el mundo y existen experiencias clínicas favorables.

El bloqueo anestésico consiste en la inyección de un anestésico local en la vecindad del nervio. Para ello se utiliza una aguja fina y se inyecta la solución en un punto próximo al nervio, en la parte posterior del cuero cabelludo. La inserción de la aguja no es especialmente dolorosa, pero la infusión del fármaco puede causar una pequeña molestia momentánea. Se trata de un procedimiento sencillo y rápido, que no requiere ningún tipo de preparación y que se puede realizar en la propia consulta del médico. Después de la intervención el paciente puede incorporarse a sus actividades habituales.

En este estudio se van a incluir pacientes que, como usted, padecen migraña crónica. La mitad de ellos van a ser tratados con bloqueo anestésico de los nervios occipitales derecho e izquierdo (2 ml de bupivacaína al 0,5% en cada lado) y la otra mitad recibirá una inyección de una solución farmacológicamente inactiva (placebo). La asignación de fármaco activo o placebo se hará al azar (como si tiráramos una moneda al aire) y, mientras dure el estudio, ni usted ni el médico que le sigue sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir.

El día de la intervención se valorará su grado de sensibilidad en distintos puntos, antes y después de la intervención. Se le presionarán dichos puntos, y nos avisará cuando la sensación comience a resultarle molesta. Es preferible que no tome analgésicos u otros fármacos para el dolor en las 12 horas previas a esta evaluación.

Durante dos semanas usted deberá hacer un registro de sus cefaleas y de los medicamentos que tome para las crisis en un calendario, comenzando desde la semana antes de la intervención y siguiendo otra semana más. Por lo demás, deberá seguir con el tratamiento preventivo que esté tomando, si no hay incidencias, y podrá tratar sus crisis de dolor como lo hace habitualmente. Si observa algún acontecimiento adverso, deberá comunicárselo a su neurólogo.

Si usted accede a participar en el estudio, se programarán dos visitas: la primera, dentro de una semana (evaluación inicial e intervención); la segunda, una semana después. En todo caso, si surge cualquier incidencia, podrá ponerse en contacto en otros momentos con el médico que le siga a lo largo del estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

En este estudio esperamos obtener datos que nos permitan juzgar el beneficio que podemos aportar a los pacientes con migraña por medio de bloqueos anestésicos, aunque

es posible que usted en particular no obtenga ningún beneficio. Si participa en el estudio, se le podrá asignar tratamiento con bloqueo anestésico o con placebo. Su neurólogo podría igualmente ofrecerle un tratamiento con bloqueos en algún momento, aunque no decida participar en el estudio.

El bloqueo del nervio occipital es una técnica bastante segura. Al tratarse de un nervio sensitivo, tras la inyección puede notar un adormecimiento de la parte posterior de la cabeza durante algunas horas. También es posible que note una molestia local en el punto de inyección durante unos días. Otras complicaciones son muy poco frecuentes. Las infecciones locales son muy raras, ya que la inyección se lleva a cabo en condiciones estériles. Las complicaciones hemorrágicas son también raras, salvo en pacientes con enfermedades de la sangre o tratados con fármacos anticoagulantes. De forma excepcional los anestésicos provocan reacciones alérgicas. Si tiene antecedentes de reacciones de algún tipo con los anestésicos locales, deberá advertírselo al médico antes de entrar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico encargado del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo urgencia médica o requerimiento legal.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno. En cualquier caso, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

ANEXO VI

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

“ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, ENMASCARADO Y CONTROLADO CON PLACEBO DEL BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIO OCCIPITAL MAYOR COMO TRATAMIENTO A CORTO PLAZO EN MIGRAÑA CRÓNICA: DATOS CLÍNICOS Y ALGOMÉTRICOS”

Yo, (nombre y apellidos del participante)
.....

He leído las hojas de información que se me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que me puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con la participación en el estudio.

Fecha

Firma y DNI del participante